

368

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MÉDECINE)



Digitized by the Internet Archive
in 2025

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1914

THÈSE

N°

PRÉSENTÉE POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Bronislawa FEIGHINE

Bactériologie & Vaccinothérapie
DES MÉTRITES

Président : M. R. BLANCHARD, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, Rue Racine (VI^e)

1914

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN, M. LANDOUZY

PROFESSEURS

Anatomie.	MM	NICOLAS
Physiologie.	Ch. RICHET	WEISS
Physique médicale.	DESGREZ	BLANCHARD
Chimie organique et Chimie générale.	ACHARD	WIDAL
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	TEISSIER	LEJARS
Pathologie et Thérapeutique générales.	PIERRE MARIE	PRENANT
Pathologie médicale.	AUGUSTE BROCA	POUCHET
Pathologie chirurgicale.	MARFAN	CHANTERMESSE
Anatomie pathologique.	THOINOT	LETULLE
Histologie.	ROGER	DEBOVE
Opérations et appareils.	LANDOUZY	GILBERT
Pharmacologie et matière médicale.	CHAUFFARD	HUTINEL
Thérapeutique.		
Hygiène.		
Médecine légale.		
Histoire de la médecine et de la chirurgie.		
Pathologie expérimentale et comparée.		
Clinique médicale.		
Maladies des enfants.		
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.		GILBERT BALLEST
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux.		DEJERINE
		DELBET
Clinique chirurgicale.		QUENU
		RECLUS
		HARTMANN
Clinique ophtalmologique.		De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.		LEGUEU
		BAR
Clinique d'accouchements.		PINARD
		RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique.		POZZI
Clinique chirurgicale infantile.		KIRMISSON
Clinique thérapeutique.		ALBERT ROBIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALGLAVE	GUENIOT	LERI	RICHAUD
BERNARD	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRUMPT	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SAUVAGE
CAMUS	LABBE (H.)	MULON	SCHWARTZ (A.)
CASTAIGNE	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	SICARD
CHAMPY	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHEVASSU	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
COUVELAIRE	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GREGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR RAPHAËL BLANCHARD

Professeur de Parasitologie à la Faculté
de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. LE DOCTEUR THIÉRY

Professeur agrégé

Chirurgien de l'Hôpital de la Nouvelle Pitié

M. LE DOCTEUR RÉNON

Professeur agrégé

Médecin de l'Hôpital Necker

M. LE DOCTEUR ANDRÉ PETIT

Médecin de l'Hôtel-Dieu

M. LE DOCTEUR CLAUDE

Professeur agrégé

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

M. LE DOCTEUR LENORMAND

Professeur agrégé

Chirurgien de l'Hôpital Saint-Louis

M. LE DOCTEUR DEMOULIN

Chirurgien de l'Hôpital Boucicaut

M. LE PROFESSEUR BAR

Professeur de la Clinique obstétricale

M. LE DOCTEUR BRINDEAU

Professeur agrégé

Accoucheur des Hôpitaux

M. LE DOCTEUR LEQUEUX

Professeur agrégé

Accoucheur des Hôpitaux

M. LE DOCTEUR DEVRAIGNE

Accoucheur des Hôpitaux

A LA MÉMOIRE DE MES VÉNÉRÉS MAÎTRES

M. LE PROFESSEUR FULGENCE RAYMOND

Professeur de la Clinique des maladies nerveuses

M. LE DOCTEUR AIMÉ GUINARD

Chirurgien de l'Hôtel-Dieu

Bactériologie et Vaccinothérapie

DES MÉTRITES

INTRODUCTION

J'ai entrepris ce travail pour tenter d'éclaircir un point assez obscur de la pathologie de la femme, tout au moins quant à sa cause directe, car les symptômes sont connus de tous.

Le traitement n'existe pour ainsi dire pas. On a essayé beaucoup de méthodes diverses, ce qui revient à constater qu'aucune n'est absolument spécifique et que certaines formes résistent à tout traitement,

Les infections de l'appareil jouent un rôle considérable dans la vie de la femme, et si un auteur ancien pu dire : *Mulier tota in utero*, c'est sans doute plus particulièrement à l'état pathologique qu'il a dû faire allusion.

En effet, la métrite qui par ses symptômes tant subjectifs qu'objectifs semble une infection assez bénigne, détermine cependant soit par des phénomènes réflexes soit par l'absorption des toxines dérivées du foyer infecté un état général assez mauvais

et tend à faire parfois de ces femmes malades de véritables infirmes.

J'espère que ce travail ne sera pas complètement inutile, tant par la détermination des bactéries qui jouent un rôle dans les métrites que par les résultats favorables que la vaccinothérapie a donné dans le traitement de ces infections.

Je tiens à remercier ici M. le professeur Elie Metchnikoff qui m'a accueillie avec tant de bienveillance dans son laboratoire.

J'en'oublie pas également les D^{rs} Besredka et Michel Cohendy, et M. Frédéric Jupille dont les conseils m'ont été fort utiles au cours de ce travail.

C'est surtout le D^r Dominic Bertrand que je tiens à remercier ici, nous avons fait ensemble une partie de ces recherches, c'est lui qui m'a initiée aux techniques du laboratoire.

Je tiens également à remercier le D^r W. Broughton, Alcock et le D^r Paul Deville qui furent assez aimables pour m'envoyer un grand nombre de malades.

HISTORIQUE

La métrite est primitivement l'inflammation de la muqueuse de l'utérus consécutive à une infection.

Pendant la plus grande partie de la maladie, c'est la muqueuse qui reste le siège principal de la lésion, et c'est beaucoup plus tard que la couche musculo-conjonctive commence à s'altérer : à ce moment, l'endométrite se transforme en métrite parenchymateuse. Je ne m'occuperai d'ailleurs ici que des endométrites qui, selon la remarque déjà ancienne de Trétat, se trouvent à l'état de pureté chez les femmes jeunes, tandis qu'au contraire la métrite parenchymateuse est l'apanage des multipares d'un certain âge.

Je n'étudierai pas ici les lésions anatomo-pathologiques, d'ailleurs fort connues, de la métrite ; je m'occuperai ici de la flore bactérienne qu'on trouve dans cette maladie.

Normalement, la vulve et le vagin contiennent un certain nombre d'espèces microbiennes. Sur leur rôle, les opinions varient selon les auteurs. Pour les uns : Bumm, Koenig, Menge et Stroganoff, les voies génitales inférieures ne sont habitées que par des

saprophytes inoffensifs ; pour les autres au contraire : Winter, Witte, Samschin, ce sont des espèces pathogènes. Mes recherches personnelles n'ont porté que sur l'utérus sans étudier la flore du vagin à l'état normal ou pathologique. Néanmoins, il ne semble pas impossible *a priori* que les espèces pathogènes puissent vivre dans le vagin à l'état saprophytique, réalisant ainsi un état comparable à celui qu'on trouve dans les voies supérieures respiratoires et digestives et, en général, dans tous les conduits anatomiques, où un certain nombre de microbes pathogènes vivent en simples saprophytes et sont capables à un moment donné de devenir virulents. C'est ainsi que dans la bouche et le naso-pharynx on trouve même assez fréquemment le Streptocoque pyogène, le Pneumocoque et aussi le Méningocoque.

Jusqu'à l'époque de la puberté, la cavité utérine reste stérile ; plus tard après l'établissement des menstrues elle reste encore stérile. On ne trouve guère de microbes que dans le bouchon muqueux qui obstrue presque toujours l'orifice externe du col. Par conséquent l'infection doit venir du dehors.

L'opinion classique courante fait remonter l'origine de la maladie à deux sources : d'une part la contamination gonococcique, d'autre part l'infection puerpérale. Il semble bien qu'en effet dans la majorité de cas ces deux origines soient la règle. Néanmoins, il arrive fréquemment que l'on se trouve en présence d'une métrite sans infection puerpérale préalable et où il est absolument impossible de

déceler la moindre trace d'une infection gonococcique antérieure.

En tout cas, quelle que soit l'origine de la métrite, il est déjà bien établi que la flore que l'on trouve dans ces états pathologiques est bien variée, même dans les infections primitivement gonococciques il arrive, plus ou moins rapidement, que le Gonocoque disparaît et que l'infection continue perpétuée par des Microbes secondaires variables suivant les cas.

Si nous passons en revue les différents travaux qui ont été faits sur la flore microbienne que l'on trouve dans les métrites, particulièrement à l'état chronique, on voit qu'un nombre relativement restreint d'auteurs s'en sont occupés et que les recherches faites sur l'appareil génital de la femme ont surtout eu trait à la grande infection puerpérale, septicémie consécutive à l'accouchement, que Pasteur fut le premier à étudier et où il isola le *Streptocoque pyogène*. La question fut reprise depuis avec beaucoup d'autorité par Doléris, Widal et grand nombre d'autres pour aboutir à la fin au polymicrobisme de cette infection.

Après la découverte du gonocoque de Neisser et de son rôle dans la blennorragie, on eut une tendance à admettre que toute métrite était d'origine gonococcique.

Plus tard, les recherches de Stroganoff, du Bouchel, Hallé, Givelli, Rist, Gourand, Williams, montrèrent très nettement que des infections de l'endomètre consécutives à l'accouchement étaient dues à des

micro-organismes, diverses Bactéries aéro ou anaérobies, d'ailleurs les aérobies, au moins les facultatifs, étaient plus fréquemment trouvés que les anaérobies stricts.

A côté de ces métrites dues à des Bactéries, je dois signaler un cas décrit par Queyrat et Guy Laroche où l'examen du pus montrait la présence exclusive d'un *Saccharomyces*. J'ai eu moi-même l'occasion d'examiner un cas semblable; malheureusement je ne l'ai pas déterminé.

Brumpt signale la fréquence des vaginites et des métrites rebelles produites par les œufs de *Schistosomum haematobium* qui sont déposés dans les parois de la vulve du vagin et dans l'utérus; le diagnostic est facile par l'examen microscopique.

Nos recherches personnelles ont porté sur 100 cas, dont l'origine était variable. Un certain nombre était consécutif à une infection gonococcique ancienne mais dans lesquels les examens répétés et les ensemençements fréquents n'ont, à aucun moment, permis de trouver la moindre trace du Gonocoque. C'étaient les cas où cette bactérie avait complètement disparu et a été remplacée par des microbes d'infection secondaire; d'autres — c'était la majorité — d'origine puerpérale, enfin, dans un certain nombre de cas, la métrite s'est installée insidieusement alors que les malades n'avaient jamais eu de grossesses, et qu'il était impossible dans leurs antécédents de retrouver la notion d'une infection blennorragique.

TECHNIQUE

Voici la façon dont furent faits les prélèvements : après avoir introduit le spéculum, le vagin était lavé avec une injection de permanganate de potassium, puis le col mouché avec des tampons imbibés d'eau physiologique. Le prélèvement était fait dans le col utérin avec un hystéromètre. Naturellement, tous les instruments étaient préalablement stérilisés.

Deux lames étaient préparées pour l'examen direct du pus.

Les cultures étaient faites dans les conditions suivantes :

La gélose était préparée avec du bouillon frais auquel on n'ajoutait pas de peptone. Elle n'était chauffée qu'une seule fois et n'était pas filtrée.

Dans l'étude de l'action des différentes bactéries que j'ai isolées sur les hydrates de carbone, le milieu de culture était ainsi préparé :

Eau	1000
Peptone pancréatique	Defresne sèche en paillettes 20.

Cette eau peptonée était ensuite neutralisée puis répartie en tubes et stérilisée à 120 degrés pendant

vingt minutes. Ensuite étaient préparées des solutions concentrées des différents hydrates de carbone à utiliser qui étaient stérilisées à 120 degrés, sauf le levulose qui l'était à froid en le filtrant sur bougie Chamberland.

Dans chaque tube d'eau peptonée, j'ajoutais aseptiquement une certaine quantité de l'hydrate de carbone calculée de façon à en avoir 3 o/o ; puis les tubes étaient laissés pendant vingt-quatre heures à l'étuve à 37 degrés, afin de s'assurer de leur stérilité. C'est alors que je les ensemençais avec une culture de vingt-quatre heures sur gélose.

Plusieurs tubes de chaque hydrate de carbone étaient ensemencés à la fois de façon à voir l'action après un certain nombre de jours. Cette recherche était faite avec de la teinture de tournesol sensible deux jours, six jours et dix jours après l'ensemencement, car l'action est plus ou moins rapide suivant le corps employé.

Les recherches ont porté sur les sucres et alcools polyatomiques suivants : glucose, galactose, lactose, maltose, saccharose, mannite, glycérine, dulcite et érythrite.

J'ai également recherché la présence de l'indol chez les différents microbes, non pas que cette substance y présente l'intérêt qu'elle peut avoir pour les espèces de la flore intestinale, mais uniquement parce que un certain nombre d'auteurs ayant signalé la présence fréquente du *Bacterium coli* commune dans la flore utérine, la recherche de l'indol est un

caractère très important pour la diagnose de cette bactérie. C'est pourquoi j'ai étendu systématiquement cette recherche à tous les microbes que j'avais isolés.

Je cultivais les microbes sur un milieu chimiquement défini à base de tryptophane donné par A. Berthelot (1) et qui donne d'excellents résultats.

Ainsi que l'ont montré Porcher et Paniset, Gauthier, Berthelot, il ne faut pas opérer la recherche directement sur le milieu de culture, mais de la façon suivante décrite par A. Berthelot dans sa thèse :

1° Opérer sur 10 à 15 centimètres cubes de culture ; prendre la réaction de celle-ci au papier de tournesol et, si besoin est, l'additionner de quelques gouttes de lessive de soude pour *l'alcaliniser franchement* ;

2° Ajouter à la culture contenue dans un tube à essai son volume d'éther purifié spécialement (2) ; agiter doucement pendant quelques minutes, puis laisser déposer jusqu'à ce que la couche éthérée soit bien limpide, au moins dans la moitié supérieure de sa hauteur ; dans le cas d'une émulsion par trop stable, disloquer celle-ci par addition de quelques gouttes d'alcool ;

3° Avec un tube à effilure courte dont on se sert à

1. A. Berthelot, C. R. de la Soc. de Biologie, LXXII, p. 595, 1912.

2. Sur la nécessité et la technique de cette purification, voir la thèse de Louis Gauthier (p. 20) ; pour purifier l'éther je me contente ordinairement de le laver avec le tiers de son volume d'une solution de soude à 5 o/o, puis à deux reprises avec de l'eau distillée.

la manière d'un tâtevin, prélever, en s'y reprenant à plusieurs reprises quelques centimètres cubes de la solution éthérée, en prenant bien garde de n'entraîner aucune gouttelette du milieu de culture ;

4° Aux 3 ou 4 centimètres cubes d'éther ainsi recueillis dans un tube à essai, ajouter le quart de leur volume d'une solution de diméthylaminobenzaldéhyde à 4 o/o, dans l'acool à 96 degrés ; agiter pour bien mélanger les deux liqueurs ;

5° A l'aide d'un tube effilé, faire arriver lentement au fond du tube renfermant le mélange solution éthérée plus réactif, 2 ou 3 centimètres cubes d'acide chlorhydrique. Laisser reposer cinq minutes ; examiner alors le tube devant un fond blanc. La présence d'indol dans la culture examinée est caractérisée par l'apparition d'un anneau rouge légèrement violacé dans la zone de contact des deux liqueurs ; lorsque la proportion d'indol est assez forte la coloration s'étend à toute la couche inférieure. Une teinte plus violacée, une tendance vers le bleu, s'accusant avec le temps, est l'indice de la présence de scatol ou tout au moins d'un mélange de ce corps avec l'indol ; bien entendu, dans ce cas on ne doit pas s'en tenir à cette simple coloration et il faut utiliser les réactions différentielles plus nettes, qui sont fort bien exposées dans la thèse d'Hervieux.

DESCRIPTIONS DES MICROBES

Streptocoque

Dans 14 cas j'ai isolé le *Streptocoque* soit pur soit en association.

J'ai étudié ces différentes Bactéries de la même façon que les autres espèces microbiennes isolées sur les mêmes milieux.

La classification des Streptocoques est variable selon les opinions de différents auteurs ; certains comme M. Gordon, Andrewes et Horder, Cumpston, Floyd et Wolbach admettent la division en plusieurs espèces suivant leurs caractères biochimiques ; et Campston croit que les caractères différentiels des divers types sont aussi nets qu'entre le B. Coli et le B. typhique et les B. paratyphiques.

Voici, d'après M. Gordon, les caractères des principaux Streptocoques pathogènes.

		Lait coagulé	Rouge neutre	Saccharose	Lactose	Raffinose	Inuline	Salicine	Mannite	Pousse à 22°	Pouvoir path. pour la souris	Chaînes en bouillon
Streptococcus pyogènes...		+	—	+	+	—	—	+	+	+	+	longues
— salivarius..		+	+	+	+	+	—	—	—	+	—	courtes
— foecalis....		+	+	+	+	—	—	+	+	+	—	courtes
— anginosus..		+	+	+	+	—	—	—	—	—	+	longues

Le *Streptococcus* *foecalis* est généralement connu en France sous le nom d'Enterocoque de Thiercelin.

Les auteurs, comme A. Walker n'admettent pas la fixité de ces caractères biochimiques et pensent qu'il n'est possible de les classer que selon leur pouvoir pathogène ; Rosenow croit toute la classification impossible et admet la transformation des Streptocoques en Pneumocoques. Cette dernière hypothèse est peut-être vraie pour une espèce commune dans la bouche, comme sous le nom de *Streptococcus mucosus*, qui est jusqu'à tel point difficile à différencier du Pneumoque, que Hanes propose de lui donner le nom de *Pneumococcus mucosus*. Ce fait étant une exception et n'ayant jamais constaté au cours de ce travail de pareils changements, j'adopte la classification simple de M. Gordon.

Sur les 14 streptocoques : 4 répondaient au type du *Streptococcus foecalis*; 7 *Streptococcus pyogenes*; 2 *Streptococcus salivarius* et 1 au *Streptococcus anginosus*.

Pseudo-diphthérique

J'ai isolé dans plusieurs cas un *petit Bacille* immobile *prenant le Gram* dont l'aspect morphologique rappelle le Bacille de Loeffler, de 3 à 4 μ de long.

Il *prend* bien les *couleurs d'aniline* et si on le colore par le procédé de Neisser on voit très distinctement dans les différentes espèces isolées des granulations polaires.

Il pousse assez vite sur gélose, en vingt-quatre heures il donne une culture ; les colonies sont blanches, opaques, légèrement renflées.

Ensemencé dans le bouillon, il se développe bien en donnant des ondes moirées et une pellicule à la surface du milieu.

Il pousse très abondamment sur le sérum coagulé.

Sur les sucres il ne donne d'acidité que sur le *glucose*, le *saccharose* et le *maltose* ; ce dernier sucre fermente assez mal avec certaines variétés.

L'inoculation aux animaux ne donne pas de lésions comparables à celles produites par le bacille de Loeffler.

Par conséquent c'est un bacille voisin du *Bacille*

diphtérique ; mais le dernier se caractérise par son action sur les sucres : il fait fermenter : *glucose*, *maltose*, *lactose* et *dextrine*, et n'a aucune action sur le *saccharose* (Nuthall et Graham-Smith).

En outre le *B. diphtérique* produit chez le cobaye des lésions bien caractéristiques.

À côté du *B. diphtérique* vrai existe le *Bacille de Hoffmann* qui lui est pareil morphologiquement, qui s'en distingue pourtant par l'absence de virulence pour le cobaye et l'action négative sur tous les sucres.

Le bacille que j'ai isolé est un diphtéroïde différent à la fois du *diphtérique vrai* et du *bacille de Hoffmann*. Il est tout à fait semblable à celui décrit par Hine et qu'il a isolé à plusieurs reprises dans des affections différentes : cystite chronique, vaginite chronique, abcès du sein, abcès du cou, cellulite du genou, abcès appendiculaire et abcès du cerveau d'origine auriculaire.

Hallé trouve le *Pseudo-diphtérique* dans les vulvo-vaginites des petites filles et dans plusieurs cas de métrites.

Du Bouchet signale la présence d'un bacille prenant le Gram dans les débris du curettage.

Staphylococcus anaérobis

(Jungano, 1907.)

C'est un *staphylocoque* à petits grains, ressemblant au staphylocoque ordinaire mais ne poussant pas en présence de l'oxygène.

Il prend le Gram.

Se développe en deux ou trois jours dans la gélose sucrée profonde de Veillon. Les colonies, dans ce milieu, sont lenticulaires, de taille d'ailleurs variable, leur forme rappelle un peu celle de colonies du bacille perfringens ; elles sont un peu pigmentées dans la région centrale.

Pousse en bouillon ordinaire entre trente et quarante heures ; le milieu est uniformément trouble ; plus tard les microbes tombent au fond du tube et le milieu s'éclaircit.

En bouillon sucré, il pousse également *sans donner de gaz*.

Ensemencé sur les différents sucres ordinaires, il n'en fait fermenter aucun.

Dans la gélatine à 22 degrés il pousse lentement,

les colonies commencent à être visibles vers le sixième jour.

Il ne coagule pas le lait.

Tous ces caractères permettent de l'identifier au *staphylococcus anaérobis* décrit par Jungano en 1907.

Micrococcus foetidus de Veillon

Coccus prenant le Gram, généralement en diplocoque, rarement en petits amas.

Dans la gélose sucrée profonde de Veillon, il pousse assez rapidement en vingt-quatre heures les colonies sont régulières, lenticulaires ; *il donne des gaz*.

Dans le bouillon, il pousse rapidement, trouble le milieu d'une façon uniforme. Lorsqu'on ouvre le tube, il se dégage une odeur fétide.

Il fait fermenter un certain nombre de sucres : *glucose, lactose, maltose* ; ne produit aucune action sur les autres sucres et alcools polyatomiques.

Pousse plus lentement en gélatine, donne des colonies petites, régulières et ne produit pas de liquéfaction.

Il se rapproche du *Micrococcus foetidus de Veillon*, isolé par lui dans une bartholinite. Hallé le trouvait dans plusieurs cas de bartholinite, dans l'exsudat de rétentions placentaires et même dans le vagin à l'état sain. Jeannin, dans quelques cas d'infection puerpérale et Jungano l'isolent dans plusieurs cas d'infection de l'appareil urinaire et dans l'urètre des enfants.

Micrococcus Paracatarrhalis

C'est un *Coccus* (1), qui ne prend pas le gram, son plus grand diamètre est de 0 μ . 6 à 0 μ . 8 non mobile, et qui, sur la gélose inclinée, donne des colonies blanches très légèrement opaques, nettement arrondies et rappelant certaines colonies du *Bacille coli*. Les colonies se dissocient assez mal.

Il pousse très bien dans le milieu aux acides aminés de la caséine et ne donne pas d'indol.

Sur la pomme de terre glycinée, il donne une culture sèche, brillante, rappelant la trace d'un escargot.

Pousse légèrement en piqure dans la gélatine et ne liquéfie pas le milieu ; n'a aucune action sur le lait. Dans les sucres et les alcools polyalcaniques, il pousse mais ne produit aucune fermentation ; enfin, il donne des nitrites aux dépens des nitrates.

En somme, tous les caractères morphologiques et cultureux et l'absence même des caractères biochimiques le rapprochent du *Micrococcus catarrhalis* ; des essais d'agglutination, d'ailleurs difficiles, car il

1 D. M. Bertrand et B. Feigin. (Soc. de Biologie, 7 juin 1913).

a une grande tendance à s'agglutiner spontanément, le différencient du gonocoque et du méningocoque.

Vu tout ce que nous avons dit plus haut, nous proposons pour ce microbe le nom de *Micrococcus paracatarrhalis*.

Micrococcus metritidis var. albus

C'est un *Coccus* arrondi, parfois ovalaire, disposé par deux, ou en amas isolé, *immobile*, se colore bien par les couleurs d'aniline, mais *ne prend pas le Gram*. Son diamètre est de 0 μ . 6 à 1 μ .

Sur gélose, il forme des colonies blanches, opaques, qui tardivement confluent en une large couche blanc mat ; les colonies se dissocient assez difficilement.

Le lait tournesolé *aevient acide* au bout de huit jours de séjour à l'étuve à 37 degrés.

Sur la pomme de terre glycinée, donne une culture peu abondante : ce sont des colonies blanches un peu grasses.

Il ne liquéfie pas la gélatine, et ne pousse qu'à la partie supérieure du milieu.

Il ne produit pas d'indol, mais le milieu devient très trouble avec un dépôt abondant au fond.

Parmi les sucres, il fait fermenter : *lactose, galactose, maltose et saccharosé*.

Le microbe donne des nitrites aux dépens des nitrates.

Ce coccus est voisin du *micrococcus catarrhalis*

pour sa non-dissociation, mais *le catarrhalis* n'a aucune action sur les sucres, ni sur le lait.

A cause de son pouvoir fermentatif et sa non-ressemblance avec les cocci déjà décrits, je ne crois pas pouvoir la ranger parmi les espèces voisines, et je propose de nommer ce microbe : *Micrococcus metritidis* var. *albus*.

Micrococcus metritidis var. niveus

Ce *Coccus* est *immobile* et ne prend pas le Gram, son diamètre est de 0 μ 7 à 0 μ 9.

Sur gélose il se développe au bout de vingt-quatre heures un semis de colonies plates et transparentes qui ressemblent aux colonies du *Pneumocoque* sur ce milieu.

La culture dans la gélatine est pauvre, il y pousse mal et ne liquéfie pas le milieu.

Il n'a aucune action sur le lait tournesolé.

Parmi les sucres et alcools polyatomiques, il fait fermenter : *glucose*, *galactose*, *maltose*, *santrose* et *monnite*.

Sur la pomme de terre ses colonies sont grasses, couleur café au lait. La glycérine qui se trouve dans le culot est trouble et présente à la surface un léger voile.

On ne constate pas la formation de l'indol dans les cultures. Le microbe est un dénitrifiant : il donne des nitrites aux dépens des nitrates.

Ses colonies « en gouttelettes de rosée » comme j'ai déjà dit ressemblent aux colonies du *Pneumocoque*,

mais ce dernier *reste coloré par la méthode de Gram*, il est le plus souvent groupé par deux, entouré d'une capsule.

Son pouvoir fermentatif assez prononcé ne permet pas non plus de le classer parmi d'autres microcoques comme : le *Gonocoque*, faisant fermenter seulement le glucose ; le *Méningocoque* ayant l'action sur le glucose et le maltose, et *catarrhalis* dont le pouvoir fermentatif est nul.

Vu les caractères de ce microbe, je crois pouvoir le ranger dans la même espèce que celui décrit précédemment et je lui garde le nom de *Micrococcus metritidis var. niveus*.

Micrococcus liquefaciens

C'est un *Coccus* souvent disposé par deux, se colore bien par les couleurs d'aniline, mais ne prend pas le Gram, il est immobile, son diamètre varie de $0\ \mu\text{I}$ à $0\ \mu\text{14}$.

Sur gélose on obtient de petites colonies rondes d'un blanc mat.

Le microbe liquéfie la gélatine ensemencée par piqûre en huit à dix jours.

Le lait tournesolé est acidifié après une semaine de séjour dans l'étuve à 37 degrés et légèrement coagulé, la caséine n'est pas attaquée.

Sur la pomme de terre glycinée, il pousse bien abondamment en donnant des colonies blanchâtres, bien grasses, filantes. La glycérine qui se trouve dans le culot est trouble.

Ensemencé sur les sucres et alcools polyatomiques il fait fermenter : *glucose*, *maltose*, *saccharose*.

On ne constate pas la formation d'indol dans les cultures.

Le microbe donne des nitrites aux dépens des nitrates. Par la liquéfaction de la gélatine et son

action sur le lait il est voisin du staphylocoque, mais ce dernier ne se décolore pas *par la méthode de Gram*.

Morphologiquement il peut prêter confusion avec certaines cocci et diplocoques ne prenant pas le Gram, ainsi :

1° *Le Microcoque paracatarrhalis*, qui n'a aucune action sur les sucres ;

2° *Le Microcoque catarrhalis*, qui ne fait fermenter également aucun sucre ; pousse bien sur les milieux usuels, mais ses colonies sur gélose sont caractéristiques, rondes avec un bord irrégulier et granuleuses après vingt-quatre heures à l'étuve à 37 degrés ; dès le deuxième ou troisième jour elles changent d'aspect, le centre se soulève, devient brunâtre ; le bord déchiqueté, moiré à la loupe. Il se dissocie très difficilement.

3° *Le Gonocoque*, disposé toujours en diplocoque, en grain de café intracellulaire dans les affections récentes. Mais le *gonocoque* ne pousse que sur les milieux organiques, ne fait fermenter que le glucose et qui est très fragile, l'exposition à une température basse pendant quelques heures empêche totalement le développement de ses cultures.

4° *Le Méningocoque de Weichselbaum* qu'on trouve dans le pus recueilli par ponction lombaire des individus atteints de méningite cérébro-spinale, fréquent dans la bouche et les fosses nasales des sujets sains se présente sous l'aspect d'un diplocoque en grain de café. Il pousse sur les milieux usuels,

mais se développe mieux sur les milieux organiques. Les colonies sur gélose sont larges, arrondies, aplaties, opaques au centre, à bords un peu irréguliers, visqueuses. Il fait fermenter deux sucres : le glucose et le maltose. Action nulle sur le saccharose.

Ces quatre microcoques *n'ont aucune action sur le lait et ne liquéfient pas la gélatine.*

A côté de ces différents microcoques ne prenant pas le gram, dont l'étude est à peu près complète; il existe un certain nombre de formes voisines, qui n'ont pas été étudiées à fond, que je cite ci-dessous :

Diplococcus pharyngis siccus. — Donne sur gélose des colonies sèches, résistantes au prélèvement, sillonnées, de 3 millimètres de diamètre ; impossible de les émulsionner.

C'est un Diplocoque, qui fait fermenter tous les sucres.

Micrococcus pharyngis cinereus. — Pousse aisément sur gélose ordinaire et gélatine, ce que ne font pas les autres très semblables. Les colonies sont blanc-grisâtre, de 1 millimètre à 1 mm. 5.

Cocci volumineux, en diplocoques ou en amas séparés. Ne fait fermenter aucun sucre.

Diplococcus pharyngis flavus I. — Pousse bien sur gélose ordinaire. Les colonies sont rondes, transparentes, légèrement jaunâtres, s'émulsionnent bien, le liquide se teint en jaune. Les cocci sont parfois groupés en tétrades.

Ce diplococcus ressemble à Méningocoque, mais

n'est pas agglutiné par le sérum antiméningococcique et il fait fermenter les sucres.

Diplococcus pharyngis flavus II. — Donne sur gélose ordinaire des colonies analogues à *micrococcus catarrhalis* qui s'émulsionnent difficilement, mais qui sont d'un jaune clair.

Les cocci sont très petits, ne sont pas agglutinés par le sérum anti-catarrhalis.

Fermentation positive sur les sucres.

Diplococcus pharyngis flavus III. — Les colonies sur gélose sont rondes, transparentes, analogues à celles du méningocoque, mais jaunâtres. Il pousse peu sur gélose ordinaire, pousse beaucoup mieux sur les milieux organiques. La gélose à ascite devient jaune.

Les cocci ressemblent au méningocoque, ne sont jamais en tétrades.

Il agglutine souvent avec le sérum normal; fait fermenter glucose et maltose.

Diplococcus crassus ou *pseudo-méningocoque de Jaeger-Heubner*. — Il a été souvent trouvé dans des exsudats méningés seul ou associé au *Weichselbaum* ou au bacille de Koch. Il diffère du Méningocoque de *Weichselbaum* par ses éléments plus volumineux et par sa réaction colorante vis-à-vis du Gram. *Il prend le Gram*, parfois tous les éléments ne se colorent pas également, il y en a qui ne le prennent pas.

Il pousse sur gélose ordinaire. Ses colonies sont petites, gris blanchâtre et granuleuses.

Il fait fermenter presque tous les sucres.

Le microbe que j'ai isolé par son pouvoir protéolytique se distingue de tous les cocci et diplocoques dont je viens de faire la description différentielle; c'est à cause de ce trait caractéristique que je le nomme *Micrococcus liquefaciens*.

TABLEAU DES COCCI NE PRENANT PAS LE GRAM
QUE J'AI ISOLÉES DANS LES MÉTRITES

	Mobilité	Indol	Gélatine	Lait	Nitrite	Lactose	Glucose	Glycérine	Erythrite	Galactose	Martose	Saccharose	Mannite	Dulcité	Pomme de terre
<i>Micrococcus paracatarrhalis</i> .	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Col. sèches limacées.
<i>Micrococcus metritidis</i> var. <i>albus</i> ...	—	—	—	+	+	+	—	—	—	+	+	+	—	—	Col. blan- ches gras- ses.
<i>Micrococcus metritidis</i> var. <i>niveus</i> ...	—	—	—	—	+	—	+	—	—	+	+	+	+	—	Col. grasses café au lait.
<i>Micrococcus liquefaciens</i> .	—	—	+	+	+	—	+	—	—	—	+	+	—	—	Col. blan- châtres, grasses, filantes.

Bacillus liquefaciens var. uterophilus

C'est un *Coccobacille* qui ne prend pas le Gram, très mobile sauf dans deux cas où la mobilité était moindre.

Ses dimensions varient $0\mu 9$ à $1\mu 3$ sur $0\mu 4$ à $0\mu 5$;

Les cultures sur gélose inclinée poussent assez rapidement ; au bout de vingt-quatre heures, à 37 degrés, on voit des colonies blanches, opaques et arrondies, qui sont assez nombreuses.

Ensemencé dans la gélatine en piqûre, il pousse à la surface et le long de la piqûre, la gélatine est *liquéfiée* ; cette liquéfaction commence au bout de quatre jours.

Le lait tournesolé, après une semaine, est *coagulé* ; la *caséine* est *attaquée* et *complètement digérée*.

Sur la pomme de terre glycinée, il pousse assez abondamment en donnant des colonies grasses de coloration brune.

La glycérine qui se trouve dans le culot est trouble, avec un léger voile à la surface.

Parmi les sucres et les alcools polyatomiques, il fait fermenter uniquement *le glucose*.

Il donne des nitrites aux dépens des nitrates et il ne donne pas d'indol, ni d'acide indolacétique.

Le microbe, par son action sur la gélatine, sa mobilité, action sur le lait, se rapproche beaucoup du *proteus vulgaris* qui liquéfie également la gélatine, est mobile, attaque la caséine et se décolore toujours par la méthode de Gram, mais les cultures du *Proteus vulgaris* ont quelques caractères spéciaux ; ainsi, sur la gélose, il forme une couche muqueuse, grise, blanchâtre, humide, s'étendant sur toute la surface libre.

Le développement du *Proteus* sur la pomme de terre n'est guère abondant, il forme une petite bande blanc jaunâtre le long de la strie.

Le lait est coagulé et la caséine digérée, mais le liquide restant est brunâtre, alcalin et dégage une odeur putride.

Le pouvoir fermentatif du *Proteus* est beaucoup plus accusé ; en outre, il donne toujours de l'indol ou de l'acide indolacétique.

A cause de son pouvoir protéolytique assez marqué, je propose de lui donner le nom de *Bacillus liquefaciens var. uterophilus*.

Bacillus Blanchardi

Un *Coccobacille*, long de $0\ \mu\ 8$ à $1\ \mu\ 2$ large de $0\ \mu\ 3$, ne prend pas le Gram, est très mobile.

Sur gélose ordinaire donne des colonies petites, ovalaires et transparentes.

Dans la gélatine en piqûre pousse bien le long de la piqûre et à la surface, il la *liquéfie légèrement*.

Le lait tournesolé est *faiblement acidifié* au bout de dix jours et tardivement coagulé.

Sur la pomme de terre glycinée, il donne des colonies couleur café au lait, ne trouble pas la glycérine qui se trouve dans le culot.

Il ne produit pas d'indol dans les milieux de culture, donne des nitrites aux dépens des nitrates.

Parmi les sucres, ne fait fermenter que *le lactose*.

La légère liquéfaction de la gélatine et sa mobilité l'avoisinent du genre *proteus vulgaris*, mais les cultures de ce dernier microbe sont tout à fait caractéristiques; il envahit toute la surface libre du milieu, en formant une couche muqueuse, humide, et dégage une odeur désagréable, légèrement fécaloïde.

D'autre part, l'acidification du lait et la fermentation du lactose le rapprochent du groupe des Para-

colibacilles décrits par Achard et J. Renault ; surtout du type C. qui ne donne pas la réaction de l'indol, fait fermenter le lactose, acidifie et coagule tardivement le lait ; mais le Para-colibacille du type C. *ne liquéfie jamais la gélatine*. Enfin les caractères de ses colonies sur gélose le font ressembler au *paratyphique* et qui, sur gélose ordinaire, donne des colonies fines, transparentes ; mais il reste *sans aucune action sur le lactose et le lait* tournesolé qu'il acidifie en vingt-quatre à quarante-huit heures, devient ensuite alcalin en dix à vingt jours. A cette bactérie, je donne le nom de *Bacilles Blanchardi*.

Bacillus tactis aerogenes

J'ai isolé ce Microbe dans plusieurs cas de métrite à écoulement purulent très abondant.

C'est un *Coccobacille* qui ne prend pas le Gram, long de $0\ \mu\ 9$ à $1\ \mu\ 8$, large de $0\ \mu\ 4$ à $0\ \mu\ 5$, qui *n'est pas mobile*. Il pousse bien sur les milieux usuels, donne sur gélose en vingt-quatre heures des colonies blanches, transparentes, régulièrement arrondies et assez petites.

Dans la gélatine en piqure, il se développe faiblement, et forme le long du trait d'ensemencement de petites colonies transparentes. Le milieu *n'est pas liquéfié*.

Le lait tournesolé devient *légèrement acidifié* après deux semaines de séjour à l'étuve à 37 degrés.

Sur la pomme de terre glycélinée son développement est plus abondant ; ses colonies sont grasses, brillantes de couleur brune. La glycérine dans le culot ne se trouble pas, mais un voile se forme à sa surface.

Il fait fermenter *lactose, glucose, maltose et saccharose*. On ne constate pas la formation de l'indol.

Il donne des nitrites aux dépens des nitrates.

Les caractères morphologiques, cultureux et biochimiques permettent de classer ce microbe parmi les *para-colibacilles*. Il répond au type C. décrit par Achard et J. Renault, qui ne donne pas de l'indol et fait fermenter le lactose ; et surtout au *Bacillus tactis aerogenes* décrit par Gilbert et Lion et trouvé par eux dans plusieurs cas d'endocardite infectieuse. En effet, le microbe décrit ci-dessus donne dans la gélatine des colonies *transparentes* comme *Bacillus tactis aerogenes* et il est *immobile* comme ce dernier. En raison des caractères communs, je crois pouvoir l'identifier au *Bacillus tactis aerogenes*.

Bacillus viridis

Le Microbe (1) que nous avons isolé est un *coccobacille* qui ne prend pas le Gram, ses dimensions varient de $1\ \mu$ à $1\ \mu\ 3$ sur $0\ \mu\ 4$ à $0\ \mu\ 6$; il est *très mobile*, sauf dans quelques échantillons où la mobilité n'était pas très grande.

Les cultures sur gélose poussent très rapidement, donnant en vingt-quatre heures, à 37 degrés, des colonies blanches, légèrement transparentes et très régulièrement arrondies ; le milieu de ces cultures présente dans toute son épaisseur une coloration vert clair qui ne fonce jamais et qui, au contraire, s'affaiblit lorsqu'on laisse les tubes à la température du laboratoire pendant plusieurs jours.

Dans la gélatine en piqure, il pousse à la partie supérieure, donnant une coloration verte au milieu sur une hauteur de deux centimètres environ ; la gélatine *n'est pas liquéfiée*.

1. Ce microbe qui était nommé *B. metritidis viridis* a dû, pour des raisons tenant aux lois de la *nomenclature*, être rebaptisé *B. viridis*. D. M. Bertrand et B. Fejgin (Soc. de Biologie, 12 juillet 1913).

Le lait tournesolé est alcalin après une semaine, il n'y a ni coagulation, ni attaque de la caséine.

Sur pomme de terre glycinée, il pousse abondamment, donnant une culture variant du café au lait au brun, grasse, d'aspect vernissé. La glycérine qui se trouve dans le culot est très trouble et présente une belle coloration verte, et à sa surface se trouve un voile plus ou moins épais.

Le bouillon est uniformément troublé avec une collerette adhérente aux parois du tube.

Nous l'avons ensuite étudié dans les sucres et alcools polyatomiques suivants, glucose, glycérine, galactose, lactose, saccharose, maltose, mannite, dulcitol et érythrite ; plusieurs échantillons n'avaient d'action que sur le glucose et le galactose ; les autres morphologiquement les mêmes, ayant les mêmes caractères culturels, faisaient, en plus du glucose et du galactose, fermenter la glycérine et le dulcitol.

Tous ont un caractère commun, c'est de donner un pigment vert sur le bouillon glyciné.

Ils donnent des nitrites aux dépens des nitrates.

Ils ne donnent pas d'indol.

Sur le sérum de cheval liquide, ils donnent des ondes moirées et une légère collerette, le milieu reste alcalin après plusieurs jours.

Les cultures sur les différents milieux ne développent aucune odeur.

Nous avons essayé le pouvoir pathogène sur différents animaux, voici les résultats.

La souris blanche reçoit sous la peau 1/4 de centi-

mètre cube de culture en bouillon de vingt-quatre heures ; quelques heures après, elle a le poil hérissé semble malade, puis le deuxième jour redevient normale.

Celle qui a reçu 1/2 centimètre cube de la même culture sous la peau meurt treize heures après l'injection, on trouve le microbe dans le sang du cœur.

Un cobaye de 520 grammes reçoit sous la peau un centimètre cube sans aucun résultat ; un autre de 560 grammes reçoit un centimètre cube dans le péritoine sans présenter aucun trouble.

Enfin un lapin reçoit impunément un centimètre cube dans la veine.

Quant au pigment que développe cette bactérie, il ressemble beaucoup à celui de *Bacillus fluorescens liquefaciens*. Il pousse, avons-nous dit, très abondamment dans les milieux glycéринés également dans le bouillon avec sérum de cheval. Ce pigment est dissous dans le milieu ; si l'on filtre le sérum sur bougie, le filtrat est coloré en vert.

Dans un milieu formé par les acides aminés de la caseïne et du tryptophane donné par A. Berthelot pour la recherche de l'indol, il pousse très abondamment, donnant après vingt-quatre heures de séjour à l'étuve à 37 degrés, une coloration verte très intense. Ce pigment vert est insoluble dans l'éther, le chloroforme, le toluène, un peu soluble dans l'alcool absolu.

Lorsqu'on ajoute quelques gouttes de lessive de

soude, la coloration s'accroît ; quand on verse quelques gouttes d'un acide minéral, comme l'acide sulfurique, ou d'un acide organique, comme l'acide lactique, la coloration disparaît pour apparaître de nouveau si l'on sature cet acide avec de l'ammoniaque ou de la soude.

Ce microbe, par la nature de son pigment, se rapproche du *Bacillus fluorescens liquefaciens*, bien qu'il donne la coloration à 37 degrés, tandis que celui-ci ne la donne qu'à des températures bien inférieures ; en outre il n'y a pas de fluorescence, la couleur reste toujours la même. Le pouvoir fermentatif sur quelques sucres les différencient encore, de sorte que nous proposons pour cette Bactériacée le nom de *Bacillus viridis*.

Bacillus viridis var. indologenes, n. sp.

Un petit *Coccobacille* long de $0\ \mu\ 9$ large $0\ \mu\ 3$ à $0\ \mu\ 4$, ne se colore pas par la méthode de Gram, *n'est pas mobile*. Son développement sur gélose, le pigment vert qu'il secrète le rapproche beaucoup du *Bacillus viridis*. Il s'en distingue pourtant par quelques caractères biologiques.

La gélatine est rapidement *liquéfiée*.

Le lait tournesolé après une semaine devient *acide et coagulé*.

Aux dépens des acides aminés de la caséine et du tryptophane (milieu de A. Berthelot) il se produit rapidement de *l'indol*.

Il fait fermenter *lactose, glucose, galactose, maltose et mannite*.

La production de l'indol et son action sur le lait l'apparentent au *coli-bacille*, mais ce dernier qui, souvent à cause de ses mouvements peu vifs, peut paraître immobile, ne *liquéfie* jamais la gélatine et ne produit jamais de pigment.

C'est ce pigment vert et la liquéfaction de la gélatine qui le rapprochent d'autre part de deux autres

microbes: *Bacillus fluorescens liquefaciens* et *Bacille pyocyranique*.

Mais le *Bacille fluorescens liquefaciens* bien fréquent dans l'eau, l'air et les couches supérieures du sol, Bacille assez court mesurant en moyenne $1\ \mu\ 5$ de longueur et $0\ \mu\ 4$ de largeur, mobile, se décolore irrégulièrement par la méthode de Gram (Macé) tandis que le Cocco-bacille décrit plus haut ne se colore jamais par le Gram; le *Bacillus fluorescens liquefaciens* ne donne pas d'indol, n'a aucune action sur les sucres ni sur le lait. Sur gélose il forme une colonie muqueuse gris jaunâtre, visqueuse et sur la pomme de terre on obtient une couche jaune sale, luisante.

Ses cultures dégagent une forte odeur fécaloïde.

Le *Bacillus pyocyaneus* est très répandu dans l'eau, l'air, les cavités digestives, on le trouve parfois dans les crachats associé au bacille de Koch. Il se présente sous la forme de bâtonnets courts, très mobiles, ils mesurent de $1\ \mu$ à $1\ \mu\ 5$ de long sur $0\ \mu\ 5$ à $0\ \mu\ 6$ de large. Il se colore facilement aux couleurs d'aniline mais se décolore par la méthode de Gram.

Sur gélose il se forme une couche muqueuse, grisâtre, semi-transparente, et le milieu devient fluorescent.

Ensemencé dans le lait tournesolé il en précipite la caséine, puis la dissout. Le liquide prend une teinte verdâtre; il se dégage de l'ammoniaque. La masse devient fortement *alcaline*.

Tous les cultures du *Bacillus pyocyaneus* dégagent une odeur légèrement fécaloïde, les vieilles cultures ont une odeur douce rappelant celle de la coumarine. Les cultures ne donnent pas la réaction de l'indol.

Le pigment élaboré par le *Bacillus pyocyaneus*, la pyocyanine, est soluble dans l'eau plus à chaud qu'à froid, dans l'alcool étendu et dans le *chloroforme*, insoluble dans l'éther.

Beaucoup de ses caractères le rapprochent du *Bacillus viridis*, néanmoins il s'en différencie par quelques caractères très nets : je l'appellerai donc *Bacillus viridis var. indologenes*.

Bacillus croceus, n. sp.

C'est un *Bacille* qui ne se colore pas par la méthode de Gram, *très mobile*, il est de $1\ \mu\ 5$ à $1\ \mu\ 8$ de long sur $0\ \mu\ 4$ à $0\ \mu\ 5$ de large.

Il pousse rapidement sur gélose en donnant une culture très riche. Les colonies sont régulièrement arrondies, grasses et brillantes d'un beau jaune clair, qui rappelait la couleur des colonies du *Staphylococcus* jaune, ou de la *Sarcina lutea*.

Les colonies se détachaient d'un seul bloc en laissant une trace sur le milieu de culture. L'eau de condensation était trouble et prenait la couleur jaunâtre.

Dans la gélatine en piqûre il pousse à la surface et le long du trait d'ensemencement ; le milieu est rapidement *liquéfié*.

Sur les milieux naturels comme la carotte et la pomme de terre glycinée il se développe très abondamment, en formant une couche grasse, brillante et coulante qui ressemble à celle du *Pneumobacille* de *Friedländer*, mais qui s'en distingue par la belle couleur *jaune d'or* qu'elle présente.

La glycérine qui se trouve dans le culot devient

trouble et présente à la surface un épais voile jaune.

Il *acidifie et coagule le lait* tournesolé après sept jours du séjour à l'étuve à 37 degrés, le caillot est rétracté, et la caséine est lentement digérée.

Ensemencé dans le bouillon ordinaire il se développe très bien, trouble presque uniformément le milieu sans le colorer en jaune. A la surface on voit un épais voile se dissociant difficilement et au fond du tube existe un dépôt très abondant qui s'émulsionne mal, lorsqu'on agite le milieu.

Il fait fermenter : *lactose, glucose, maltose, saccharose, mannite et galactose*.

Il n'y a pas de production de l'indol.

Le microbe transforme les nitrates en nitrites.

Un autre, morphologiquement le même, présentant les mêmes caractères culturels et la même couleur jaune, liquéfiant également la gélatine, ne fait pas fermenter le lactose et son action sur le lait est beaucoup plus faible ; son pouvoir fermentatif sur les autres sucres est le même.

J'ai trouvé un certain nombre de microbes qui présentent la même couleur jaune, mais leur étude n'est pas complète et leurs caractères biochimiques ne sont pas signalés ; néanmoins je les passe en revue ici, ce sont :

1° *Bacillus luteus* Flügge, bâtonnets de 2 μ 8 de long ; *immobiles*. Il ne liquéfie pas la gélatine ; et il présente une spore médiane.

2° Dobrzyński a isolé dans la bouche un bacille jaune qu'il appelle *Bacillus luteus* à bâtonnets

immobiles de $1\ \mu\ 5$ de long. Aucune action sur la gélatine.

3° *Rodsewitsch* a rencontré sur les épis de blé un bacille court mobile, liquéfiant la gélatine, mais il prend le Gram.

4° *Smith et Baker* décrivent un *Bacillus luteus sporogenes*, bacille long de $4\ \mu$ à $5\ \mu$, mobile, liquéfiant la gélatine, mais prenant le Gram.

5° *Bacillus flavus* de *Macé*, qu'on trouve dans les eaux de boisson. C'est une bactérie jaune, *immobile*, longue de $1\ \mu\ 8$ à $2\ \mu$ sur $0\ \mu\ 45$ de large ; liquéfiant la gélatine. Les colonies s'enlèvent d'un seul bloc et ses cultures dégagent une odeur fade. Aucun signallement sur la façon dont il prend les couleurs.

6° *Bacillus synxanthus*, d'Ehrenberg ; des bâtonnets courts doués d'une vive mobilité. Il se cultive bien dans le lait ; la caséine est précipitée, puis dissoute.

7° *Bacillus aerophilus*, espèce de l'air ; ce sont des bâtonnets grêles ; liquéfie la gélatine, mais sur la pomme de terre donne une culture jaune mate, d'aspect cirieux, qui se dessèche et devient chagrinée.

En raison de sa couleur jaune safran très prononcée surtout sur la gélose et la pomme de terre, je l'appelle *Bacillus croceus*.

Bacillus stachyoeides, n. sp.

C'est un *Bacille* qui ne prend pas le Gram.

Au point de vue morphologique il offre des caractères très particuliers, les cultures jeunes de moins de vingt-quatre heures présentent un nombre très considérable de formes longues fusiformes avec une partie centrale très renflée. En vieillissant la culture présente moins de ces formes et, au contraire, une plus grande quantité de bacilles assez fins de longueur variable, les plus petites étant presque cocco-bacillaires.

Les dimensions de cette Bactérie sont de $17\ \mu$ à $20\ \mu$ de long et de $2\ \mu$ à $3\ \mu$ de large dans les formes renflées, et de $12\ \mu$ à $14\ \mu$ de long et $0\ \mu\ 9$ de large dans les formes bacillaires grêles ; pour les petites formes de $1\ \mu$ à $1\ \mu\ 2$ sur $0\ \mu\ 5$ de large.

Il est *immobile*, n'a pas de capsule et ne donne pas de spores.

Les colonies sur gélose sont d'un gris très clair presque blanc, régulièrement arrondies, formées de cercles concentriques. Elles sont brillantes, se détachent facilement du milieu et s'émulsionnent fort bien dans l'eau.

L'eau de condensation des tubes de gélose est légèrement troublée.

Ce microbe pousse bien en bouillon ordinaire, mieux en bouillon sucré. Le liquide est uniformément trouble avec un voile grisâtre à la surface, se dissociant assez bien dans le milieu quand on l'agite ; il ne reste qu'une collerette adhérente sur les parois du tube.

Il ne produit *aucune action* fermentative sur les *hydrates de carbone*.

Le lait *n'est pas coagulé*, la caséine n'est pas attaquée.

Ensemencé en gélatine par piqûre il pousse bien à la température de 22 degrés, le long de la piqûre ; et après sept jours la gélatine présente une *légère liquéfaction* à la partie supérieure du tube.

Il ne produit pas d'indol.

C'est un aérobie strict ; ensemencé dans la gélose glucosée de Veillon en tubes profonds, il pousse à la surface et donne au-dessous de petites colonies ponctiformes, qui disparaissent complètement à 3 millimètres environ au-dessous de la surface.

Le pouvoir pathogène était essayé sur la Souris blanche.

Première Souris : reçoit sous la peau 1/4 de centimètre cube d'une culture en bouillon de vingt-quatre heures ; douze heures après la souris remue à peine, le poil est hérissé ; elle meurt trente heures après.

Deuxième Souris : 1/2 centimètre cube de la même chose, également sous la peau ; meurt en douze

heures. Le sang du cœur ensemencé donne une culture pure de cette bactérie.

Troisième Souris : $\frac{1}{4}$ de centimètre cube dans le péritoine (même culture), douze heures après elle remue à peine, a le poil hérissé ; trente heures après, respire difficilement et meurt dans la nuit (par conséquent entre quarante et quarante-huit heures après l'inoculation).

Quatrième Souris : $\frac{1}{2}$ centimètre cube dans le péritoine (même culture) ; meurt en dix heures. Le sang du cœur contient une culture pure de ce Microbe.

C'est une Bactérie qui par ses caractères morphologiques ne ressemble à aucune des espèces décrites jusqu'à présent. Elle se distingue surtout par le caractère particulier de ses cultures très jeunes, dans lesquelles on trouve de préférence les formes globuleuses qui, au premier abord, semblent être des formes d'involution et qui sont cependant les formes très jeunes de ce Bacille.

En raison de sa forme en épi allongé, je lui donne le nom de *Bacillus stachyoides*.

RECHERCHES DES HÉMOLYSINES

Nous (1) avons entrepris de chercher si parmi les nombreuses Bactéries que nous avons isolées au cours des recherches faites sur la flore utérine de la femme à l'état pathologique, il n'en existait pas qui fussent douées d'un pouvoir hémolysant.

La propriété hémolytique des Microbes fut démontrée pour la première fois par Bordet pour le Streptocoque. La substance hémolysante développée par les micro-organismes se présente comme une exotoxine, car Besredka réussit à obtenir la destruction des globules rouges en filtrant la culture sur bougie et en utilisant le filtrat.

Depuis lors, des recherches ont été faites sur le pouvoir hémolytique de diverses Bactéries, et jusqu'à présent, en dehors d'un grand nombre d'espèces du Streptocoque, il n'y a que le Staphylocoque ou plus exactement quelques variétés du *Staphylococcus aureus et citreus* qui le possèdent ainsi que l'ont

1. D. M. Bertrand et B. Fejgin, *Pouvoir hémolytique de quelques bactéries de l'appareil génital de la femme*. Société de Biologie, 6 juin 1914.

démontré encore dernièrement MM. Nicolle et Césari.

Voilà la technique que nous avons suivie au cours de ce travail. Les Bactéries que nous avons à étudier étaient ensemencées sur un milieu formé de bouillon auquel on ajoutait une quantité égale de sérum de Cheval préalablement chauffé à 56 degrés. C'est le milieu qui servit à Besredka pour obtenir plus sûrement les streptocolysines et à Jupille dans l'étude très complète qu'il a faite sur les hémolysines des Streptocoques.

Nous avons utilisé des cultures de un, deux, trois ou quatre jours. Le milieu était alors filtré sur bougie Chamberland et c'est le filtrat qui était utilisé.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

Les divers Streptocoques que nous avons isolés, sont montrés capables de produire une substance hémolytique, sauf quelques-unes qui étaient du type Entérocoque. Ils l'étaient dans des conditions à peu près semblables à celles déterminées par Jupille. Les cultures actives étaient celles de vingt-quatre heures ; l'hémolyse se produisant dans l'espace de dix à cinquante minutes environ, à l'étuve à 37 degrés.

Outre les Streptocoques, deux Staphylocoques dorés avaient la même propriété. L'hémolyse se produisait, dans un cas, en trente minutes ; dans l'autre, en cinquante-cinq minutes.

Parmi toutes les autres espèces, deux seulement ont montré ce pouvoir hémolytique.

D'abord le Bacille que nous avons décrit précé-

demment sous le nom de *Bacillus viridis*, possédait, dans ces conditions, en cultures de vingt-quatre heures, une propriété hémolysante très nette, bien que moins rapide que celle des Streptocoques et même des Staphylocoques. En effet, l'hémolyse ne se faisait qu'en quatre-vingts minutes environ.

L'expérience fut également positive avec plusieurs races du même Microbe d'origines différentes. Dans les cultures de trois jours, le pouvoir avait complètement disparu ; celles quarante-huit heures donnaient encore une hémolyse partielle en deux heures et demie.

L'autre Bactérie hémolysante était une espèce isolée dans plusieurs cas de métrite et trouvée également à l'état pur dans une salpingite opérée (1). Ce microbe assez polymorphe a souvent des formes longues et fusiformes, et nous lui avons donné le nom de *Bacillus stachyroides*.

Sur le milieu favorable, il produisit une hémolyse dont l'action était lente à se manifester, quatre-vingt-dix minutes environ avec les cultures de vingt-quatre heures. Il est vrai que dans ce cas nous avons utilisé des globules rouges de Mouton au lieu de ceux de Lapin qui sont plus facilement hémolysés.

Depuis, en partant de cultures sur gélose, conservées au laboratoire, nous avons essayé, avec ce dernier Microbe, de refaire ces expériences. Il semble

1. Nous devons ce cas à l'obligeance du Dr P. Thierry, chirurgien de l'hôpital de la Nouvelle-Pitié.

avoir actuellement perdu à peu près complètement cette propriété.

Le pouvoir pathogène de ces divers microorganismes était assez variable sur les animaux de laboratoire. En effet, presque tous les streptocoques étaient pathogènes pour la souris, de même le *Bacillus stachyoeides* ; les autres ne développaient aucune infection. Certains auteurs ont considéré qu'il y avait parallélisme entre ce pouvoir hémolytique et le pouvoir pathogène, mais dernièrement Schuster n'a pu arriver à la même conclusion. D'après nos expériences, il semble bien, en effet, que la propriété de donner des hémolysines soit complètement indépendante du pouvoir pathogène.

RECHERCHE DE LA DÉVIATION DU COMPLÈMENT

L'origine d'un certain nombre de métrites paraissait un peu obscure à la lumière des théories classiques.

En effet, on admet généralement que seul le Gonocoque est capable d'infecter une muqueuse utérine saine. Or, il m'est fréquemment arrivé d'avoir à examiner des femmes atteintes de cette infection chez lesquelles il était impossible de décèler le moindre antécédent gonococcique et qui n'avaient jamais eu ni accouchement ni fausse couche.

Dans de tels cas où l'on ne trouve ni cystite, ni urétrite, ni bartholinite, faut-il nécessairement admettre l'action du Gonocoque qu'on ne trouve ni dans l'examen des frottis, ni sur les cultures en gélose ascite ? Il restait un seul moyen de tenter à élucider ce problème : c'était l'examen du sang des malades, en cherchant s'il ne contenait pas un ambocepteur spécifique contre le Gonocoque.

C'est pourquoi, dans un certain nombre de ces cas où il n'y avait aucun antécédent gonococcique et dans d'autres où ses antécédents existaient remontant

parfois à plusieurs années et dans lesquels on ne pouvait décèler la présence actuelle du Gonocoque par la culture ou l'examen microscopique, j'ai essayé la réaction de Bordet-Gengou.

Voici les résultats que m'ont donnés ces examens : les femmes atteintes de métrites non puerpérales sans antécédents gonococciques ne contenaient dans le sang aucune sensibilisatrice contre le diplocoque de Neisser. La fixation du complément ne se faisait pas.

Les autres cas où l'infection par le Gonocoque avait eu lieu et où on ne pouvait plus décèler la présence de ce microbe ont donné des résultats divers.

Dans les uns la fixation du complément se faisant indiquait une infection encore actuelle par le microbe en question.

Dans les autres, la réaction était négative. C'est ce qui semble prouver que le Gonocoque avait complètement disparu, ayant frayé la voie aux autres espèces qui avaient passé depuis au premier plan.

En outre, j'avais l'occasion dans un certain nombre de cas nettement gonococciques, la présence du microbe constatée par le microscope et la culture, d'observer que la fixation du complément n'avait pas lieu, tandis que dans d'autres tout à fait pareils avec sensiblement le même temps d'évolution et me servant du même antigène pour la réaction, la fixation était nettement positive.

En présence de ses résultats très contradictoires, il semble impossible dans le cas d'infection gono-

coccique de tirer des conclusions nettes de la réaction de Bordet-Gengou.

Par contre, dans un grand nombre de métrites, causées par le Streptocoque, le Staphylocoque, le *Bacillus viridis*, le *B. stachyoeides* et quelques autres, la méthode de la déviation du complément donnait des résultats positifs.

Coup d'œil statistique sur cent cas de métrite

L'ensemble de mes observations tend à restreindre le rôle attribué jusqu'ici au Colibacille et surtout au Gonocoque dans la pathogénie des infections de la matrice. Par contre s'accuse et se met au premier plan le rôle de la Flore Rouge, de celle qui ne se colore pas par le Gram, c'est-à-dire de toute la série des variétés bactériennes susceptibles de cultiver sur les muqueuses génitales en dehors des deux espèces précitées.

Faut-il déduire de ces faits que de nombreuses causes d'erreur ont pu être commises dans les procès-verbaux des examens bactériologiques antérieurs ?

Les auteurs eux-mêmes qui les produisirent ne nous offrent-ils pas cet argument qu'ils ne se sont basés que sur l'examen morphologique ? Trouve-t-on systématiquement chez eux un effort de différenciation chimique des espèces qu'ils ont eues sous les yeux ?

Il ne nous le semble pas.

On sait quelles sont les difficultés courantes que l'on rencontre, lorsqu'on veut isoler l'une de l'autre telles ou telles formes identiques morphologiquement surtout dans l'ordre des Cocci et des Diplocoques qui sont, pouvons-nous dire, la monnaie courante des infections génitales.

Quoi qu'il en soit, je présente, dans le tableau ci-contre, non pas comme une démonstration, mais comme une suite logique de ces remarques, une longue série d'examens où l'esprit critique fera lui-même la part de la vraisemblance.

GÉNÉRALITÉS SUR LES VACCINS

On a observé depuis fort longtemps que certaines maladies comme la rougeole, la scarlatine, la fièvre typhoïde ne récidivent pas et on a attribué ce fait à une *immunité acquise*.

Cette immunité peut également être acquise de façon artificielle par une réaction active ou passive des humeurs de l'organisme.

L'immunisation passive s'obtient par l'injection dans un organisme des substances qu'il n'a pas fabriquées lui-même, mais qui étaient formées par un autre organisme immunisé auparavant d'une façon active. Le résultat est immédiat, mais passager, disparaissant dès que les substances sont détruites ou éliminées. Je ne peux insister sur les accidents d'anaphylaxie si fréquents lors de la seconde injection des sérums. Ce serait sortir du cadre de mon sujet.

L'immunisation active qu'on obtient par injection des cultures microbiennes tuées par la chaleur ou sensibilisées par la méthode de Besredka résulte d'un processus actif de défense de l'organisme ; ce dernier élabore contre le microbe injecté des anticorps

corespondants ; l'immunité qui en résulte est plus lente à se développer, mais durable.

Selon Wright, Calmette et Salimbeni, l'immunité met de huit à dix jours à se développer à la suite d'une injection d'un vaccin ordinaire ; pendant cette période d'incubation que Wright appelle *la phase négative*, la résistance de l'organisme est diminuée ; les animaux pendant ce temps succombent à des doses qui ne sont pas mortelles pour les animaux neufs. Ce fait fut observé par quelques savants qui étudiaient la peste.

D'ailleurs, les injections sont assez douloureuses et beaucoup de personnes préféreraient les risques d'infection au traumatisme de la piqûre et aux quelques heures pénibles qui peuvent la suivre. Cela s'applique surtout à la vaccination de la peste, du choléra et aux premières injections de la fièvre typhoïde.

Quelques bactériologistes ont essayé de réunir les deux méthodes et ils injectaient le mélange de microbes et de sérum sanguin de l'animal préparé contre cette espèce.

Dans ces cas, l'immunité acquise était presque immédiate mais très rapide à disparaître. Selon Calmette et Salimbeni, la résistance disparaissait après sept à huit semaines au plus. Quoique dans ce genre d'injection la douleur fut moindre et la phase négative nulle, les résultats étaient aussi fugaces que dans l'immunité passive. Beiranowitsch d'une part, Pfeiffer et Friedberger d'autre part ont démontré que l'immunisation de l'organisme

était presque inversement proportionnelle à la quantité de sérum et que plus on ajoute de sérum moins l'organisme peut élaborer d'anticorps.

Au cours de recherches sur les hémolysines qui servent du prototype des anticorps en général, Ehrlich et Morgenroth ont montré que la substance spécifique se fixe électivement sur les globules sensibles. Leurs expériences ont d'abord porté sur les hémolysines, elles sont valables pour tous les anticorps. Ils ont trouvé que l'ambocepteur reste fixé sur son antigène en formant une liaison stable et que cette fixation se fait même à 0 degré. D'un autre côté d'ailleurs, Eisenberg et Valk au cours de leurs expériences sur les agglutinines ont noté la même constance de la fixation.

En présence de ces constatations, Besredka eut l'idée de fixer sur les microbes leurs ambocepteurs spécifiques, de les laver ensuite et d'injecter les microbes ainsi préparés. Ce sont les vaccins sensibilisés dont voici en quelques mots la technique :

Une culture de vingt-quatre heures sur un milieu solide, gélose de préférence, est émulsionnée dans un peu d'eau physiologique. On ajoute à cette émulsion une certaine quantité de sérum spécifique contre ces microbes et on laisse le mélange en contact, soit à l'étuve, soit à la température ordinaire, soit même à une température basse pendant un temps plus ou moins long, mais ne dépassant jamais vingt-quatre heures.

On juge de la sensibilisation par l'agglutination.

Quand les Bactéries sont agglutinées et tombées au fond du tube, on enlève avec une pipette le liquide surnageant et on le remplace par de l'eau physiologique, à peu près 15 à 20 centimètres cubes. Puis on émulsionne et on centrifuge pendant cinq à dix minutes, on enlève ensuite le liquide et on recommence la même opération, qu'on fait plusieurs fois.

On se débarrasse de cette façon de toute trace du sérum et finalement on obtient un culot de Microbes ayant fixé leur ambocepteur correspondant.

Il est inutile de dire que toutes ces manipulations doivent être faites avec la plus complète asepsie.

Si l'on veut préparer un vaccin sensibilisé mort, il faut tuer les Microbes avant la sensibilisation soit par la chaleur, soit par le chlorure d'éthyle ou n'importe quel autre moyen.

Les premières expériences faites par Besredka avaient pour objet la peste, le choléra asiatique et la fièvre typhoïde. Le Microbe de la peste était préalablement tué à 60 degrés, exclusivement à cause de la haute virulence, mais les microbes du choléra et de la fièvre typhoïde étaient sensibilisés vivants.

Il observa alors que les vaccins ainsi préparés ne donnaient après l'injection pour ainsi dire aucune réaction locale, qu'on peut expliquer par ce fait qu'une substance chargée de son ambocepteur perd sa toxicité et devient immédiatement la proie des phagocytes. « Il semble, dit-il, que l'ambocepteur exalte et active le travail des phagocytes, de sorte qu'ils font leur travail intra-cellulaire en moins de

temps qu'avec les Microbes ordinaires, aussi le temps pour produire l'immunité active est abrégé, cela n'amène pas forcément l'apparition rapide d'anticorps chez le vacciné ; avec les vaccins antipesteux et anticholérique après plusieurs injections il y a un sérum agglutinant et préventif. »

En effet, le vaccin préventif de Haffkine formé par les cultures en bouillon tuées à 70 degrés peut tuer une Souris à la dose de 1/10 de centimètre cube, les cultures sur gélose tuées de la même façon sont également mortelles pour la souris à la dose de 1/10 ou 1/15 de centimètre cube, tandis qu'en ajoutant aux bactéries leurs ambocepteurs, on peut injecter sans aucun inconvénient les doses vingt à trente fois plus grandes.

Au cours de ces essais avec le vaccin antipesteux, Besredka a constaté que les Souris deviennent réfractaires à la peste déjà quarante-huit heures après la vaccination, l'immunisation semble durer au moins aussi longtemps que celle obtenue avec les vaccins ordinaires ; tandis que l'immunisation obtenue aux moyens des vaccins sensibilisés contre le choléra et la fièvre typhoïde est plus grande et plus durable.

On appliqua cette méthode à plusieurs autres Bactéries avec le même résultat :

Marie se servit du vaccin sensibilisé contre la rage, préparé avec du virus fixe mis en contact avec du sérum antirabique. Les expériences faites sur les différents animaux ont démontré la bénignité de ce vaccin et son action immédiate : l'immunité se déve-

loppe déjà après la première injection. Marie l'utilise avec beaucoup de succès comme vaccination préventive contre la rage chez l'Homme. On s'en sert couramment à l'Institut Pasteur, plus particulièrement dans les cas de morsures graves ou bien lorsque les personnes mordues viennent recevoir le traitement longtemps après la morsure.

Dopter appliqua la sensibilisation aux Bacilles dysentériques de Shiga. Ses recherches, très concluantes, ont été faites sur les souris.

La rapidité d'immunisation, qui est le fait le plus important dans l'emploi des vaccins sensibilisés, fut également mise en évidence par plusieurs autres auteurs. Lévy et Aoki ont expérimenté avec le pneumocoque. Les Lapins vaccinés avec les microbes tués étaient immunisés au bout de six jours; ceux qui étaient injectés avec le vaccin sensibilisé étaient immunisés après trois jours. Plus tard, au cours de leurs recherches et augmentant les doses, ils ont vu que les Lapins immunisés au moyen des vaccins sensibilisés pouvaient subir impunément l'épreuve mortelle après vingt-quatre heures, dix heures et même six heures après l'injection vaccinnante. Ils ont également constaté qu'avec les doses fortes il n'y avait jamais de phase négative.

De même Marxer, faisant les mêmes expériences avec le Streptocoque sensibilisé, constate que l'immunité se développe en moins de vingt-quatre heures après la vaccination et, qu'à ce moment, l'animal

peut supporter sans le moindre trouble plusieurs doses mortelles.

Dernièrement M^{lle} Basseches a montré que les souris vaccinées avec le Paratyphique B sensibilisé et vivant étaient capables, au bout de vingt-quatre heures, de recevoir impunément des doses mortelles.

Les travaux de Metchnikoff et de Besredka, sur le Microbe de la fièvre typhoïde, ont démontré la supériorité d'action des vaccins sensibilisés vivants. Ces deux auteurs trouvent que les Bacilles morts sont d'un effet incertain et que la vraie immunité antityphique ne se réalise qu'avec le vaccin vivant. C'est ainsi que les Chimpanzés qui ont reçu le vaccin sensibilisé tué, comme ceux inoculés avec le vaccin polyvalent de Vincent, contractaient également la fièvre typhoïde. Au contraire, les Chimpanzés immunisés avec le vaccin sensibilisé vivant devenaient complètement réfractaires à l'ingestion du virus typhique. La réaction locale consécutive à cette vaccination fut minime et l'immunité, qui en résulta, fut absolue. Les animaux ne présentaient pas d'élévation de température. Et, tandis que les témoins contractèrent une fièvre typhoïde à la suite d'une ingestion d'une forte dose de virus typhique, les Chimpanzés vaccinés résistèrent à l'épreuve sans présenter la moindre réaction.

A ce propos, il est bon de montrer combien parfois les expériences sur les petits animaux donnent de fausses indications pour les Anthropoïdes et pour l'Homme ; les Cobayes inoculés avec les deux vaccins,

vivant ou tué, étaient également immunisés contre l'infection éberthienne.

Depuis, on injectait le vaccin antityphique sensibilisé et vivant à beaucoup de personnes, sans qu'on ait eu à enregistrer le moindre accident. Les examens des selles, des urines et du sang des personnes vaccinées n'ont pas décelé la moindre trace de Bacilles d'Eberth (1), ce fait écarte toute crainte de voir ces personnes devenir les porteurs de Bacilles typhiques.

Un grand nombre d'expériences ont montré les résultats infiniment supérieurs des vaccins sensibilisés. Nous devons nous baser sur ces résultats et sur les faits positifs que nous observons au cours du traitement, car tout au moins au début de l'immunisation, alors qu'elle est déjà complète expérimentalement, il est impossible de déceler l'immunité par les moyens ordinaires du laboratoire comme agglutination, indice opsonique ou déviation du complément.

Cela fut d'abord établi chez l'animal. Pourtant Besredka avait observé qu'après trois injections de vaccins sensibilisés antipesteux ou anticholérique, les animaux avaient des agglutinines, mais Garbat et Meyer ont étudié comparativement le sérum sanguin des Lapins ayant reçu, les uns des Microbes ordinaires tués, les autres des Microbes sensibilisés.

Six jours après l'injection, les animaux qui ont reçu les Microbes morts avaient un sérum aggluti-

1. Ces constatations ont été faites par D.-M. Bertrand, dans le service du Dr A. Marie, à l'asile de Villejuif.

nant à 1/100 et 1/150 ; au contraire, le sérum de ceux qui ont reçu les Microbes sensibilisés n'agglutinait qu'à 1/10 et 1/20, et ne présentait même aucune agglutination.

Ce pouvoir agglutinant augmentait au cours des injections suivantes faites avec les Microbes tués, tandis qu'il restait sensiblement le même avec les microbes sensibilisés.

Les résultats obtenus par la méthode de Bordet étaient tout à fait comparables à ceux de l'agglutination.

Cependant, les mêmes auteurs qui ont fait des essais *in vivo* ont remarqué que le sérum des Lapins injectés avec les microbes sensibilisés était beaucoup plus protecteur que celui des autres animaux.

Ils ont même pu constater que leur sérum avait déjà le pouvoir protecteur développé de deux à quatre heures après l'injection, alors que celui des animaux vaccinés avec les Microbes tués était complètement inefficace.

Ces faits très démonstratifs établissent que ni l'agglutination ni même la fixation du complément ne peuvent pas être considérées d'une façon absolue comme des indices de l'immunité.

La constatation de la non concordance entre la présence des anticorps et l'immunité n'est pas nouvelle, elle était déjà faite par Robert Koch et Jochmann. Broughton Alcock a fréquemment recherché au cours de ses études sur la vaccination antityphique faite avec les Bacilles d'Eberth sensibilisés,

la présence des anticorps, en particulier des agglutinines dans le sérum des vaccinés. Il lui fut impossible de noter une agglutination supérieure à 1/50, c'est-à-dire considérée comme sans valeur. C'est un taux que l'on obtient assez souvent avec le sérum normal.

Cette absence des anticorps a servi d'argument à certains auteurs contre l'emploi des vaccins sensibilisés. Nous pensons, au contraire, que les expériences *in vivo* ont une valeur plus grande que celles faites seulement *in vitro* dans les conditions étroites du laboratoire. Nous ne pouvons pas juger par des expériences où entrent des substances hypothétiques qui semblent ne jouer un rôle qu'en dehors même de l'organisme, ainsi qu'il ressort des expériences que je viens de citer.

D'ailleurs, récemment, Achard et Foix, au cours de recherches sur l'immunité expérimentale et sur les hémolysines, ont pu voir en étudiant l'indice opsonique que *in vitro* la phagocytose n'a lieu qu'exclusivement vis-à-vis des globules ayant fixé leurs anticorps. Au contraire, *in vivo*, comme ils ont pu voir, la phagocytose s'exerce de la même façon en absence d'ambocepteur. Par conséquent, il ne faut pas vouloir tirer des conclusions trop étroites d'après ces examens sur une question encore aussi obscure que l'immunité.

Les expériences vitales ont montré d'une façon indiscutable la supériorité des vaccins sensibilisés qui ont, comme Besredka le dit, « une action sûre,

rapide, inoffensive et durable. L'action sûre et durable est due au minimum d'atteinte que subissent les virus ; l'action rapide, à l'instantanéité de leur résorption ; l'innocuité, à l'atténuation imprimée par l'anticorps ».

Tous les faits que je viens de citer ont trait soit à la vaccination chez l'homme, soit à des expériences sur l'animal. Dans d'autres pays on était sorti du cadre étroit de la vaccination préventive contre trois maladies : la fièvre typhoïde, le choléra et la peste.

Sous l'impulsion de Wright et des travaux faits à Saint-Mary's Hospital sur l'application thérapeutique des vaccins dans les maladies d'origine microbienne un grand nombre d'essais étaient faits dans les dernières dix années, surtout en Angleterre, puis aux États-Unis et en général dans toutes les colonies de l'Empire britannique.

Le vaccin de Wright est en règle générale un auto-vaccin préparé avec les microbes, agents de l'infection.

La technique est très simple. La culture microbienne de vingt-quatre heures est émulsionnée dans une certaine quantité d'eau physiologique, chauffée ensuite au bain-marie à la température mortelle minima pour chaque espèce qui ne dépasse en général 65 degrés pendant trente à quarante-cinq minutes. Après l'émulsion microbienne est énumérée de façon à savoir le nombre de bactéries contenu dans un centimètre cube, de sorte qu'il soit possible de diluer à la dose voulue pour chaque injection.

Dans le cas où plusieurs microbes sont isolés à la fois, Wright détermine par l'indice opsonique quelle espèce est infectante ou si elles le sont toutes. Le but de cette vaccinothérapie était la lutte contre l'infection en augmentant le pouvoir opsonique de l'individu, c'est pourquoi on l'a appelée également la thérapeutique opsonisante.

Cette méthode a pris une très grande extension ; on l'a appliquée à toutes espèces de microbes pathogènes avec des succès divers. C'est ainsi qu'on a pu traiter toute sorte d'abcès, dus aux Staphylocoque, Streptocoque, Bacille pyocyannique, Colibacille, etc. ; l'acné aux moyens du Staphylocoque, soit pur, soit associé au bacille de l'acné ; les furoncles et les anthrax causés tous les deux par le Staphylocoque ; l'érysipèle dont l'agent est Streptocoque ; des fistules d'origine diverse ; impétigo causé par le Staphylocoque ou le Streptocoque. Dans toutes ces maladies de la peau et du tissu sous-cutané que je viens de citer, les résultats sont en majorité des cas très favorables.

On a étendu l'application des vaccins à l'ostéite et à l'ostéomyélite, les microbes trouvés étaient *le Staphylocoque, le Streptocoque et le Bacille d'Eberth*. Sous l'influence des vaccins la cicatrisation est beaucoup plus rapide.

Dans les maladies de l'appareil génito-urinaire, on s'est servi du vaccin dans les pyélites, pyélonéphrites et les cystites dues à des agents microbiens différents comme le Streptocoque, le Staphy-

locoque, le Pneumocoque, le Colibacille, le Bacillus lactis aerogenes, etc. Les résultats furent en général très satisfaisants ; ensuite on traita de la même façon les affections à Gonocoque l'urétrite et ses complications avec des résultats très variables.

On a essayé de traiter par les vaccins certaines septicémies et les endocardites.

De même dans les affections du naso-pharynx, de l'oreille, de la gorge avec des résultats assez bons. Quant aux sinusites, à part quelques exceptions, il ne semble pas possible d'obtenir une guérison complète par cette thérapeutique toute seule.

On a essayé également le traitement de la coqueluche avec le microbe de Bordet sans un résultat appréciable ; au contraire les bronchites chroniques semblent être heureusement influencées par les vaccins.

Il ne faut pas oublier que le nom de Wright restera à jamais associé aux vaccins, c'est lui en effet qui en 1898-1900 inocula un grand nombre de soldats au cours de la guerre sud-africaine contre la fièvre typhoïde. Voyant les résultats nettement favorables de la vaccinothérapie par la méthode de Wright dans les différentes infections microbiennes et d'autre part à cause même de tous les avantages démontrés *dans le laboratoire* des vaccins sensibilisés, il était intéressant, dans la mesure du possible, de les appliquer également dans la thérapeutique humaine.

Lévy et Hamm employaient avec beaucoup de

succès les streptocoques sensibilisés dans les cas d'infection puerpérale.

Ardin, Delteil, Nègre et Raynaud injectaient le vaccin sensibilisé au cours même de la fièvre typhoïde, leurs observations cliniques ont montré que ce vaccin a une action incontestable sur la maladie : il en raccourcit la durée, diminue le nombre des rechutes et abaisse le taux de la mortalité.

Rolla sensibilisa le bacille de la diphtérie. Cohendy et Bertrand ont sensibilisé des Streptocoques pour faire des vaccins dans l'érysipèle et autres suppurations, causées par cette bactérie. Ils étaient les premiers avec Alcock qui employaient les Staphylocoques sensibilisés vivants dans les cas d'anthrax, furonculose, de panaris, etc. Ils préparaient toujours les auto-vaccins qui sont beaucoup plus efficaces.

Dernièrement Bertrand a démontré l'innocuité du vaccin antistaphyloccocique sensibilisé chez les diabétiques. Le même auteur applique avec Valadier le vaccin sensibilisé dans le traitement de la pyorrhée alvéolaire si rebelle comme on le sait jusqu'à maintenant à tout traitement. Ils notent des résultats tout à fait encourageants. De même Bertrand et Cohendy employaient avec bon succès le vaccin sensibilisé antipneumonique polyvalent contre la pneumonie franche.

Broughton Alcock prépara un vaccin sensibilisé antigonococcique, ensuite Cruveilhier l'appliqua dans les cas de l'orchite, de l'urétrite aiguë et chronique,

de cystite, du rhumatisme et de métrite et salpingite aiguë de nature blennorrhagique.

L'absence à peu près complète de réaction et de phase négative a permis de faire un traitement plus intensif qu'avec les vaccins ordinaires ; tandis qu'on injecte de faibles doses du vaccin non sensibilisé, on peut dès le début injectait des fortes doses dès le début quand on emploie le vaccin sensibilisé. Cela présente un intérêt assez grand, car il semble que les substances formées dans l'organisme sont en proportion à la quantité d'antigène donné. D'ailleurs Metchnikoff et Besredka, dans leur dernier travail, ont montré que les doses dans la vaccination antityphique ont une grande importance et que souvent elles sont trop faibles pour développer une forte immunité.

Cela s'étend naturellement à toutes les vaccinations. Si par hasard il y a une réaction soit locale, soit générale on peut dire que c'est un caractère individuel et qu'elle n'est pas en rapport direct avec les doses du vaccin injecté. Certains auteurs ont pu injecter au cours de la fièvre typhoïde, dans un but curatif, le vaccin sensibilisé à la dose de 5.000 millions sans que le malade réagissent et n'en éprouvât aucun malaise.

Mais dans l'application des vaccins sensibilisés on se heurte à des grandes difficultés ; en effet, tant qu'il s'agit de la vaccination préventive où on se sert toujours de mêmes races de microbes et où on a tout le temps pour préparer les animaux afin d'avoir une

sensibilisatrice très nettement spécifique contre ces microbes, on obtient des résultats extrêmement favorables signalés par Metchnikoff et Besredka dans la fièvre typhoïde, et par beaucoup d'autres dans les différentes affections. Au contraire, appliqué à la thérapeutique courante, les difficultés d'ordre pratique deviennent très grandes ; si on se trouve en présence d'une affection due au Streptocoque ou au Staphylocoque, il est possible d'avoir un sérum polyvalent capable de sensibiliser la plupart des espèces de ces bactéries ; il existe, par contre, un certain nombre de microbes qu'on trouve assez souvent, tels que le Pneumocoque et le Colibacille, pour lesquels il est à peu près impossible d'obtenir un sérum polyvalent qui soit capable de sensibiliser ces espèces.

Il existe, en outre, un grand nombre d'infections polymicrobiennes ou plus exactement dues aux agents divers ; on conçoit dès lors les très grandes difficultés que présentent dans tous ces cas l'application des vaccins sensibilisés.

En thérapeutique, il faut agir vite. Wright, ainsi que la plupart des pathologistes anglais et américains, a montré la grande supériorité de l'auto-vaccin. Il paraît donc difficile, sinon impossible, de préparer dans chaque cas des animaux pour avoir un sérum spécifique, ce qui dure plusieurs semaines.

C'est pourquoi devant ces difficultés insurmontables j'ai été obligé, au cours de ce travail, d'utiliser les vaccins sensibilisés seulement dans les cas où

l'infection était causée soit par le Streptocoque ou le Staphylocoque, soit par le Paracatarrhalis, contre lequel j'ai fait, en collaboration avec D.-M. Bertrand un sérum polyvalent en me servant d'un assez grand nombre de races ; dans tous les autres cas où j'isolais des espèces qui pour la plupart n'étaient pas encore décrites, j'ai été forcé d'employer les vaccins, faits selon la méthode de Wright, étant dans l'impossibilité de faire attendre les malades le temps nécessaire pour préparer les animaux.

APPLICATIONS DES VACCINS AUX MÉTRITES

J'ai eu l'occasion de mener jusqu'au bout le traitement de 47 cas de métrite ; beaucoup de femmes cessaient de venir après la troisième ou quatrième inoculation.

Les piqûres étaient sous-cutanées, faites soit dans le bras, soit dans la région dorsale ; parfois intramusculaires dans les muscles fessiers.

La réaction locale était minime, dans la majorité des cas elle se limitait à une rougeur à l'endroit de la piqûre qui disparaissait le lendemain ou le surlendemain, parfois un peu de douleur aux mouvements.

Rarement, on notait l'élévation de la température, cependant il y avait des cas où les malades ressentait un peu de malaise, de courbature et de céphalée le lendemain de la première ou de la deuxième piqûre.

Après la première ou la deuxième inoculation, les pertes devenaient plus abondantes et les malades se plaignaient de tacher leur linge davantage. Cinq ou six jours après la première, avait lieu la seconde piqûre. Le traitement est continué à raison d'une

inoculation tous les six jours. Après la deuxième ou troisième piquûre, les pertes d'habitude commençaient à diminuer d'intensité ; après la quatrième, l'écoulement était presque tari et il ne restait plus qu'une petite glaire filante et transparente sortant du col et très facile à détacher. A partir de ce moment, les malades ne recevaient plus de vaccin que tous les dix ou douze jours environ.

Les ulcérations à la suite des trois premières piquûres se recouvraient d'un enduit blanchâtre, ne saignaient plus et souvent après la quatrième elles étaient complètement cicatrisées.

Dans la majorité des cas, il ne fallait pas plus de dix doses pour amener une guérison complète.

Il y avait pourtant quelques métrites plus rebelles au traitement où l'amélioration commençait à se faire sentir après la septième ou même huitième injection, et j'ai été obligée dans ce cas de répéter les piquûres jusqu'à quinze et vingt fois.

J'ai eu également deux cas où l'amélioration fut constatée après la troisième piquûre, mais ensuite les pertes sont revenues avec les mêmes caractères et la même intensité. Dans ces deux cas le traitement très prolongé n'a amené aucune amélioration, quoique localement les ulcérations du col étaient cicatrisées et le col était devenu tout à fait normal.

J'insiste sur la nécessité desensemencements fréquents pendant le traitement, un tel Microbe peut disparaître et laisser place à un autre qui, dès lors, devient une espèce prédominante.

Le traitement local consistait en injections chaudes d'eau bouillie avec un antiseptique quelconque que les malades devaient prendre deux fois par jour : le matin et le soir.

J'ai observé un fait qui attirait également l'attention des malades. L'état général était fortement amélioré, les femmes en question allaient mieux, devenaient plus vigoureuses et souvent les douleurs pendant les règles diminuaient d'intensité ; une telle, qui était obligée de passer les époques au lit, après le traitement pouvait travailler et vaquer à ses occupations.

Je crois que les Microbes sécrétant les toxines qui agissent sur tout le système sont peut-être la source de ce qu'on appelle le syndrome utérin.

Après beaucoup de tâtonnements, je me suis arrêtée aux doses suivantes :

Pour les vaccins *sensibilisés* (streptocoque, staphylocoque et paracatarrhalis) la première dose était de 200-250 millions, les suivantes augmentaient progressivement pour aboutir vers la fin à 1.000-1.500 millions.

Pour les vaccins *non sensibilisés*, simplement tués par la chaleur les doses étaient plus petites ; elles commençaient par 25-40 millions, augmentaient jusqu'à 500 millions.

Comme les métrites n'ont pas d'histoire clinique bien variée s'installant parfois à la suite d'une fausse couche ou d'un accouchement, soit après une infection gonococcique, soit le plus souvent sans

aucune cause apparente et attirant l'attention des femmes par les pertes plus ou moins abondantes, je crois inutile de donner toutes les observations pas trop identiques. En voici quelques-unes.

OBSERVATION I

M^{me} D..., âgée de vingt ans, mariée depuis deux ans. Pas de grossesse. Perd abondamment depuis une dizaine de mois des glaires jaunes. Se plaint d'irritation vulvaire et présente un érythème très accusé à la partie supérieure des cuisses. Le toucher et le palper abdominal ne décèlent aucune lésion des annexes.

Au spéculum on trouve un gros col très rouge et mou, présentant une grande ulcération sur la face droite, et qui saigne facilement.

Par l'orifice du canal cervical sort une glaire très épaisse et très adhérente de couleur jaune.

Examen bactériologique. — Quelques cocci ne prennent pas le Gram ressemblant au gonocoque.

Lesensemencements ont donné la culture pure de *paracatharralis*.

Traitement. — J'ai fait avec la culture obtenue un vaccin sensibilisé et j'ai pratiqué la première injection à la date du 16 juin 1913, dans le tissu sous-cutané de la pointe de l'omoplate.

La malade revue le lendemain accuse une sensibilité assez vive à l'endroit de la piqûre. Ses pertes sont devenues si abondantes qu'elle était obligée de se garnir comme pour

une période menstruelle. Par contre le surlendemain elle est étonnée de tacher à peine son linge.

Un examen gynécologique pratiqué après la troisième injection montre le col encore entr'ouvert mais moins rouge. L'ulcération est cicatrisée ; il n'y a plus dans l'orifice du canal cervical qu'un petit bouchon du mucus clair et transparent.

OBSERVATION II

Femme de trente-huit ans, mariée depuis dix-sept ans, n'a jamais eu de grossesse ni d'infection de l'appareil génito-urinaire d'origine gonococcique.

Cependant depuis douze ans, la malade a des pertes filantes, parfois striées de sang. Son état général devint mauvais : lassitude, dégoût, troubles dyspeptiques et incapacité de tout exercice physique.

Elle a été traitée de sa métrite sans aucun succès au cours de ces dernières années.

En l'examinant, j'ai trouvé l'utérus en rétrodéviation légère, le col gros, violacé, portait une grande ulcération. Un pus sans odeur à peine teinté de jaune s'écoulait du col légèrement entr'ouvert.

Lesensemencements donnèrent une culture pure du *B. stachyoeides*. J'ai fait un vaccin tué par la chaleur.

A la suite du traitement vaccinal, l'ulcération se cicatrisa, les pertes diminuèrent d'intensité pour disparaître complètement après la huitième injection.

L'état général s'améliora dans des proportions énormes.

La malade pouvait sortir, se promener, commençait à s'habiller et vaquer à ses occupations, et reprit une vie tout à fait normale.

OBSERVATION III

Agée de vingt-deux ans, mariée depuis trois ans. N'a jamais eu de grossesse ni d'infection gonococcique.

Se plaint de pertes tachant abondamment son linge ; ses règles sont douloureuses et la malade est obligée de passer les époques au lit.

A l'examen on trouve le col rouge, sans ulcération. L'utérus normal. Rien du côté des annexes.

Lesensemencements ont donné deux espèces de microbes : *Staphylocoque blanc* et *Bacille pseudo-diphthérique*, qui m'ont servi à préparer le vaccin.

OBSERVATION IV

Malade âgée de trente ans.

Dans ses antécédents personnels, on ne trouve pas la moindre trace d'une blennorrhagie.

Pas de fausse couche. Pas d'accouchement. Vient consulter pour les pertes blanches.

A l'examen, on trouve le col gros, enflammé. L'écoulement très abondant, persistant, dense et très adhérent.

Microscopiquement, on voit un grand nombre de globules blancs polynucléaires ; quelques cellules épithéliales et très peu de microbes.

Ensemencé, cet écoulement a donné une culture du *lactis aerogenes*.

Après trois piqûres, l'écoulement a changé d'aspect, il est devenu transparent, beaucoup moins dense et se détachait très facilement. Il a cessé complètement après sept piqûres. Le col est devenu normal.

OBSERVATION V

Malade âgée de vingt-huit ans. Avait une cystite guérie complètement au moment qu'elle est venue consulter.

A la suite d'une fausse couche souffre au moment des règles et se plaint de pertes assez abondantes, et un peu verdâtres.

L'utérus ne présente rien d'anormal. Rien du côté des annexes.

Microscopiquement, on trouva les cocci ne prenant par le Gram, ressemblant au diplocoque de Neisser.

Lesensemencements faits sur gélose ascite n'ont pas révélé la présence du *Gonocoque*.

Le vaccin était fait avec la *Paracatarrhalis*.

Le traitement vaccinal a donné une guérison complète.

OBSERVATION VI

Malade âgée de vingt-quatre ans.

Après un accouchement normal a des pertes qui tachent son linge en vert.

Rien du côté des annexes, rien dans l'appareil urinaire.

Les pertes sont denses, verdâtres, collantes.

L'ensemencement a donné une culture pure *du Bacillus viridis*.

CONCLUSIONS

1° La métrite est une maladie dont l'origine infectieuse ne peut faire de doutes ;

2° Il est absolument indispensable de faire dans chaque cas un examen bactériologique ;

3° La flore bactérienne que l'on y rencontre est très variée ;

4° La théorie classique qui fait du Gonocoque l'agent unique de la métrite primitive et du Streptocoque et Colibacille ceux de la métrite puerpérale est trop étroite.

Il existe en effet des métrites dont l'origine gonococcique semble au moins douteuse.

Dans la métrite puerpérale un plus grand nombre de germes peuvent jouer un rôle infectant ;

5° Il est vraisemblable que ces microbes au moyen des produits qu'ils sécrètent jouent un rôle considérable dans l'établissement de ce que l'on appelle le syndrome utérin ;

6° Le traitement de la métrite par le vaccin donne les résultats encourageants qui permettent de lui faire prendre place dans la thérapeutique courante de ces infections.

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu : le Président de la thèse,
R. BLANCHARD

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

- Alcock* (W. Broughton). — Essais de vaccination antityphique sur l'homme au moyen de vaccin sensibilisé vivant (Comptes rendus. Ac. des Sciences, t. CLIV p. 1253).
- Vaccination for typhoid fever by living sensibilised bacilli typhosi (Lancet, 24 août 1912).
 - Vaccination for varions infections with living micro organismes (Lancet, 26 avril 1913).
 - Vaccination for typhoid fever with living sensitired bacilli (Lancet, 12 juillet 1913).
 - Essais de vaccinothérapie par des virus-vaccins sensibilisés de Besredka (Soc. de Biologie. t. LXXIV p. 623).
 - Congrès international de Médecine (Section Immunité) Londres 1913.
- Achard et Foix*. — Archives de médecine expérimentale t, XXVI, 1.
- Allen* (R. W.). — Vaccine Therapy. H. K. Lewiz, Londres 1912.
- Andrewes et Horder*. — Lancet 1906, septembre 15, 22, 29, vol. II, pp. 708, 775, 852.
- Ardin, Delteil, Nègre* (L.) et *Raynaud* (M). — Congrès français de Médecine, octobre 1912.
- Arteninoff*. — Ueber die microskopische und bakteriologische Untersuchung der Lochien (Zeitschrift für Gebursth t. XVII ; 1890).
- Basseches* (T). — Soc. de Biologie, 21 mars 1914.

Beiranowitsch. — Archives des sciences biologiques, 1898, t. VI, p. 3.

Berthelot (Albert.). Recherches sur quelques caractères du *Proteus vulgaris*. Thèse de Paris 1913.

Bertrand (D.-M.). — Inocuité de l'injection des virus-vaccins sensibilisés chez les diabétiques (Soc. de Biol. 23 mai 1914).

Bertrand (D.-M.) et *Fejgin* (B.). — Examen bactériologique de quelques cas de métrite et traitement par les virus-vaccins sensibilisés (Soc. de Biol., t. LXXIV p. 1224).

— Contribution à l'étude de la flore bactérienne des infections utérines (Soc. de Biol., t. LXXV, p. 61).

— *Badania bakteryologiczne nad kilkoma pnypadkaim zapalenia macicy i proby leczenia ich zarazkiem vesulonym* (Medycyna i kronika lekarska 42, 43, 1913).

— Sur le pouvoir hémolytique de quelques bactéries de l'appareil génital de la femme (Soc. de Biol.)

Bertrand et *Valadier.* — Essai de traitement des pyorrhées alvéolaires par les virus vaccins (Soc. de Biol., t. LXXV, p. 432).

Besançon (Ferdinand). — Précis de microbiologie clinique. Masson, Paris 1910.

Besredka. — Sur les streptocolysines (Annales de l'Institut Pasteur, t. XV, pp. 880-893, 1901).

— Les hémolysines bactériennes (Bulletin de l'Institut Pasteur, t. I, n^{os} 14 et 15).

— De l'immunisation active contre la peste, le choléra et l'infection typhique (Annales de l'Institut Pasteur, 1902).

— Bulletin de l'Institut Pasteur, t. VIII, n^o 6, 30 mars 1910.

— De la vaccination par les virus sensibilisés (Bulletin de l'Institut Pasteur, t. X, 30 juin 1912).

— Des virus-vaccins sensibilisés. (Biologica, 15 déc. 1912).

- Deux ans de vaccination antityphique avec du virus sensibilisé vivant (Annales de l'Institut Pasteur, août 1913; n° 8).
- Ueber der Vaccinothérapie mit sensibilizierten (Vira Berliner. Klin. Wochenschr. 1914. 3).

Brindeau et Macé. — Sur les anaérobies dans l'infection puerpérale (Congrès international de Médecine de Paris, 1900).

Brumpt (E.). — Précis de parasitologie. Masson, Paris, 1913.

Cahanesco. — Contribution à l'étude de l'auto-purification microbienne du vagin (Annales de l'Institut Pasteur, t. XV, 1901, p. 842).

Cohendy (Michel) et Bertrand (D.-M.). — Virus-Vaccin antistaphylococcique sensibilisé vivant (Académie des Sciences, t. CLV, p. 1622).

- Virus « sensibilisé » antipneumonique (Soc. de Biologie, 8 mars 1913, t. LXXIV, p. 532).
- Les Virus-vaccins « sensibilisés » en thérapeutique (Congrès international de Médecine. Londres, 1913 (Section thérapeutique).

Cruveilhier. — Comptes rendus, Soc. de Biologie: 4 janvier, 19 avril, 28 juin, 5 juillet et 12 juillet 1913 (Acad. des Sciences, 4 mai 1914).

- Paris médical, 2 août 1913.
- Berliner Klin. Wochenschrift, 1913, 32.

Cumpston. — Journal of Hygiene, 1907, vol. VII, p. 606.

Doederlein. — Ueber der Verhalten pathogener Ksime zur Scheide (Deutsche med. Wochenschrift, 7 mars 1895).

Doederlein und Winternitz. — Die bakteriologie der puerperal Sektete (Beitr. zur Geburtst. und Gynack., 1900, t. III, p. 2).

Dolérès. — Étiologie et nature des infections puerpérales (Congrès international de médecine. Paris, 1900).

Dopter. — Annales de l'Institut Pasteur. Paris, 1909, 23, p. 677.

Dobrzyniecki. — Zwei chromogen Mikroorganismen der Mundhöhle Centralblast, 1897, p. 833.

- Du Bouchel.* — Recherches bactériologiques sur quelques cas d'infections utérines Thèse de Paris, 1897.
- Fejgin.* — Bronistawa. O szezepionkach uczulonych (Medycyna i kronika Lekarska. Warszawa, 30, 1913).
- Floyd et Wolback.* — Journal of Medical Research, t. XXIX, f. 3, janvier 1914, pp. 493-530.
- Garbal et Meyer.* — Zeitschrift für Experim. Pathol., 1910, f. 1.
- Gioelli.* — Infezioni puerperali (Arch. italiano dei Ginecologia, 9, 10, 12, 1908).
- Studio nilla flora batterica patogena della cavita uterina nelle cerviciti, endometriti escluse le inf. puerp. (Arch. italiano dei Ginecologia, 1907).
- Gottchalk et Immelwahr.* — Archiv. für Gynekologie, 1896, p. 406.
- Gordon.* — The Sensitized Vaccine of Besredka (Thy Quarterly Journal of Medicine. Juillet 1912, vol. 5, 20, p. 509).
- Journal of Pathology and Bacteriology, 1904.
- Report Medical officer Local. Govern. Board, 1903-1904.
- Journal of. Pathology and Bacteriology, 1911, t. XV, p. 323.
- Gourand.* — Infection puerpérale avec gangrène pulmonaire par microbes anaérobies (Soc. de Biol., 1903).
- Gangrène pulmonaire puerpérale par anaérobies (Presse Médicale, 1905, p. 748).
- Gurde.* — Journal of Medical Research, 1910, 23, p. 151.
- Hallé.* — Recherches sur la flore du canal génital de la femme. Thèse de Paris, 1898.
- Hanes.* — Journal of Experimental Medecine XIX, janvier 1914, pp. 38-51.
- Hine.* — Biachemical reactions of diphteria-like organisms (The Journal of Pathology and Bacteriology, XVII, 1^{er} juillet 1913, p. 75).
- Holmsen.* — Ein Fall von böesartiger Puerperal infection auf einem gusentwickelungen anaérobien. Bacillus

bezuhand « Gasgangræn » Baumgartens Jahnes, LXIV, p. 410.

Jeannin. — Recherches bactériologiques de l'utérus dans ses rapports avec le traitement local de l'infection puerpérale (Bulletin de Soc. d'Obstétrique. Paris. 1907).

Jochmann et Koch (R.). — Deutsche Medic. Wochenschrift, 26 mai 1910,

Jungano. — Sur un staphylocoque anaérobie (Soc. de Biologie, 1907).

Jupille. — Du pouvoir hémolytique des streptocoques (Annales de l'Institut Pasteur, décembre 1911, 12, p. 918).

Kræmig. — Deutsche med. Wochenschrift, 1894, 43.

Levy et Aski. — Zeitschrift für Immunitats, 1919, p. 435.

Marxer. — Zeitschrift für Immunitats, 1910, p. 194.

Mauté. — Vaccinothérapie (Consult. médic. françaises. Fascicule XXIX).

Menge. — Etiologie et nature des infections puerpérales (Congrès international de Médecine. Paris, 1900).

— Deutsche med. Wochenschrift, 1894, 45-48.

Menge et Kræmig. — Bactériol des weiblichen genitalorganem. Leipzig, 1897.

Monde Médical. — Vaccination et Sérothérapie, 1912 ; 437, p. 10 ; 438, p. 79 ; 439, p. 106 ; 440, p. 139.

Metchnikoff et Besredka. — Vaccination antityphique (Annales de l'Institut Pasteur, mars 1911, p. 193-321 ; décembre 1911, p. 865).

Nattall et Graham Smith. — Bacteriology of bacteria 1908.

Nicollé et Césari. — Annales de l'Institut Pasteur, mars 1914.

Peraire. — Endométrites infectieuses. Thèse de Paris, 1881.

Pfiffer et Fiedberger. — Berlin. Klin. Wochenschrift, 1902, n° 25.

Rist. — Étude bactériologique de sept cas de salpingites suppurées (Soc. de Biologie, 1902).

Rist et Mouchotte. — Étude bactériologique de quelques cas

d'infection puerpérale post-abortive (Soc. de Biologie. 1902).

Rosenow. — Journal of infections diseases XIV, janvier 1914.
f. 1.

Sitzenfrey et *Nicolaus Valnik* (Gressen) Zur frage der prognostischer und pratchischen Verwehrung bacteriol. befunde der puerperalen Prozessen (Arch. f. Hyg. LXXIX, f. 2 et 3, p. 72).

Stroganoff. — Recherches bactériologiques sur le canal génital de la femme dans les diverses périodes de la vie. Thèse de Saint-Pétersbourg, 1893.

Veillon et *Hallé.* — Étude bactériologique des vulvo-vaginites des petites filles et du conduit vulvo-vaginal à l'état sain (Archives de médecine experim. VIII; 1896, p. 282).

Walkez. — Journal of Pathology and Bactériology. Juillet 1914, vol. XV, p. 121-126.

Widal. — Étude sur l'infection puerpérale, la phlegmatia alba dolens et l'érysipèle. Thèse de Paris, 1889.

Winter. — Die Microorg. im genital kanal der gesundeven fran. Zeitschrift für Geburtst. und Gynækologie. Bd. XIV, 1888, p. 443.

Wormser. — L'infection de la cavité utérine pendant les suites de couches (Sem. médicale, 7 novembre 1900).

Wright et *Semple.* — On vaccination against hyphoid fever (British Medical Journal, 30 janvier 1897).

Wright. — A lecture on the therapeutic inoculation of bacterial vaccines and their practical exploitation in the treatment of disease (British. M. J., 9 mai 1904).

— On the treatment of aine, furunculosis and sycosis by the therapeutic inoculation of a staphylococcus vaccine. B. M. J., 7 mai 1907.

— A lecture on the Principles of Vaccine. Therapy. Lancet, 17 et 29 août 1907; revu et mis au point, 1^{er} janvier 1908.

— On some points in connexion with vaccine-therapy

and therapeutic immunisation generally. Practitioner, mai 1908.

Wright, Douglas, Freeman, Wells et Fleming. — Studies in connexion with therapeutic immunisation. Lancet, 2 novembre 1907.

Sir A.-E. Wright. — Technique of the teat and Capillary Glass tube. London. Constable et C^o, 1912.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction.....	9
Historique.....	11
Technique.....	15
Description des microbes.....	19
Recherches des hémolysines.....	57
Recherche de la déviation du complément.....	61
Coup d'œil statistique sur cent cas de métrite.....	64
Généralités sur les vaccins.....	67
Application des vaccins aux métrites.....	85
Conclusions.....	93
Bibliographie.....	95
